

Université de Neuchâtel
Faculté des Sciences

**SYNTHESE DE RESINES ECHANGEUSES D'IONS
CHELATANTES, OPTIQUEMENT ACTIVES. APPLICATION
A L'ETUDE D'EFFETS STEREOSELECTIFS DANS LES
COMPLEXES METALLIQUES LABILES**

Thèse présentée à la Faculté des Sciences par

MARKUS ROESLI

Chimiste diplômé

de l'université de Bâle

pour l'obtention du grade de

Docteur ès Sciences

Institut de chimie
de l'Université de
Neuchâtel

Mai 1978

Université de Neuchâtel
Faculté des Sciences

**SYNTHESE DE RESINES ECHANGEUSES D'IONS
CHELATANTES, OPTIQUEMENT ACTIVES. APPLICATION
A L'ETUDE D'EFFETS STEREOSELECTIFS DANS LES
COMPLEXES METALLIQUES LABILES**

Thèse présentée à la Faculté des Sciences par

MARKUS ROESLI

Chimiste diplômé

de l'université de Bâle

pour l'obtention du grade de

Docteur ès Sciences

Institut de chimie
de l'Université de
Neuchâtel



Mai 1978

IMPRIMATUR POUR LA THÈSE

Synthèse de résines échangeuses d'ions
chélatantes optiquement actives. Application
à l'étude d'effets stéréosélectifs dans les
complexes métalliques labiles.

de Monsieur Marco Roesli

UNIVERSITÉ DE NEUCHÂTEL

FACULTÉ DES SCIENCES

La Faculté des sciences de l'Université de Neuchâtel,
sur le rapport des membres du jury,

Messieurs les professeurs K. Bernauer,

D. Vonderschmitt et W. Haerdi

autorise l'impression de la présente thèse sans exprimer
d'opinion sur les propositions qui y sont contenues.

Neuchâtel, le 19 décembre 1978



Le doyen :

J.-P. Schaer

à ELISABETH

Remerciements

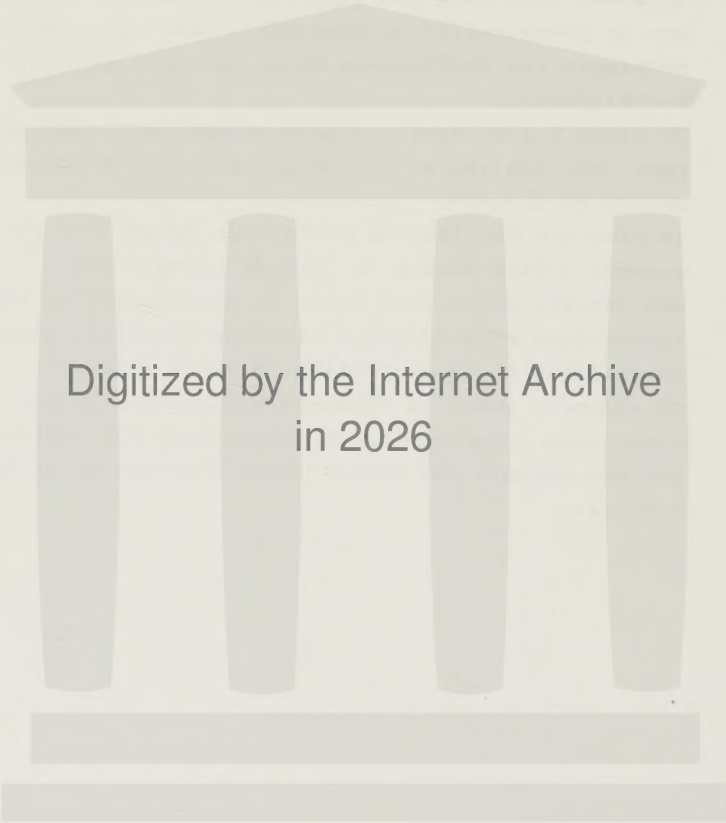
Le présent travail a été effectué, de novembre 1968 à décembre 1972 dans les laboratoires de chimie inorganique de l'Université de Neuchâtel, sous la conduite de Messieurs les Professeurs Klaus Bernauer et Dieter Vonderschmitt.

Je tiens à leur exprimer ma profonde reconnaissance pour leur soutien et les conseils qu'ils m'ont donnés durant ce travail.

Je remercie Monsieur le Professeur Haerdi d'avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse.

Mes remerciements vont aussi au département de chimie inorganique et à Monsieur Stéphane Mischler, pour les traductions et la correction du texte français.

Je remercie aussi le "Stipendienfonds der Basler chemischen Industrie zur Unterstützung für Doktoranden auf dem Gebiete der Chemie" pour l'octroi d'une bourse d'études.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555009_0012

TABLE DES MATIÈRES

	page
I. INTRODUCTION	1
1. Diastéréosélectivité dans les complexes métalliques: notions et définitions	1
2. Origines de la diastéréosélectivité	2
3. Facteurs déterminant la diastéréosélectivité. Description de différents types de diastéréosélectivité	3
4. Problèmes particuliers dans l'étude de complexes labiles	10
4.1. Diastéréosélectivité dans les complexes inertes	11
4.2. Diastéréosélectivité dans les complexes labiles	14
4.3. Comparaison des deux systèmes	16
4.4. Echange de ligands	16
5. Conditions de simplification de l'étude des systèmes labiles	17
6. Méthodes de détermination de la diastéréosélectivité dans les complexes labiles	18
6.1. Titrage potentiométrique	18
6.2. Chromatographie par échange de ligands	20
6.3. Calorimétrie	21
6.4. Extraction liquide-liquide	21
6.5. Propriétés chiroptiques	21

	page
7. Enoncé du problème	22
II. PARTIE EXPERIMENTALE	23
1. Choix des modèles	23
2. Systèmes de ligands étudiés	25
2.1. Résumé	25
2.2. Synthèses	26
2.2.1. Iminodiacétonitrile	26
2.2.2. (R,S)-alaninate-N-acétate d'éthyle	26
2.2.3. (S)-aspartate d'éthyle	26
2.2.4. (S)-aspartate-N-acétate d'éthyle	27
2.2.5. (R,S)-méthyl-2-piperazinone-5 (pon)	27
2.2.6. (R)-pon	30
2.2.7. (R,S)-perhydroquinoxalinone-3	32
3. Polymères	34
3.1. Chlorométhylation de polystyrène	34
3.1.1. Selon K.W.PEPPER et coll.	34
3.1.2. Selon R.B.MERRIFIELD	35
3.2. Polymères et polymères chlorométhylés commerciaux ou mis à disposition	37
4. Synthèse de résines échangeuses d'ions chélatantes	40
4.1. Avec iminodiacétonitrile	40
4.2. Avec (R,S)-alaninate-N-acétate d'éthyle	40
4.3. Avec (S)-aspartate d'éthyle	41
4.3.1. 1 ^e méthode	41

	page
4.3.2. 2 ^e méthode	41
4.3.3. 3 ^e méthode	42
4.4. Essais de racémisation	42
4.5. Avec (S)-aspartate-N-acétate d'éthyle	43
4.6. Substitution de la résine aspartate décrite au § 4.3	43
4.6.1. Substitution par le chloroacétate de sodium en solution aqueuse	43
5. Essai d'introduction d'un système analogue au complexon III	45
5.1. Introduction	45
5.2. Schéma de synthèse	46
5.3. Synthèses avec (R,S) et (R)-pon	50
5.3.1. Choix d'un solvant adéquat	52
5.3.2. Synthèse générale de la résine pon	53
5.3.3. Détermination du degré de substitution	53
5.3.4. Essais d'hydrolyse de la résine pon humectée de dioxane dans 3 N NaOH	54
5.3.5. Synthèse de la résine pon-triacétate	55
5.4. Essais d'hydrolyse	55
5.4.1. Hydrolyse avec NaOH 2 N	55
5.4.2. Hydrolyse avec d'autres réactifs	55
5.4.3. Méthode générale d'hydrolyse	56
5.4.4. Méthode d'hydrolyse spécifique pour MC 16-P0-1.3 et 2.3	56
5.5. Synthèse de la résine dachpon	57
5.5.1. Essais préliminaires	57

III. STEREOSELECTIVITE DE COMPLEXES METALLIQUES POLY- MERES AVLC DES ACIDES AMINES ET DES AMINES	62
1. Détermination de la diastéréosélectivité des ligands racémiques dans le cas d'amines, de diamines et d'acides aminés par analyse frontale	62
1.1. Introduction	62
1.2. Techniques d'analyses	63
1.3. Analyse frontale de (R,S)-diamino-1,2 cyclo- hexane	64
1.3.1. Méthode générale de calcul de l'enrichissement	66
1.4. Analyses frontales avec F 63-AO-1.3 et F 63-ASO-2.4	
1.4.1. Analyse frontale avec (R,S)-1-phényl- éthylamine (pea)	70
1.5. Discussion	72
1.6. Détermination de l'enrichissement optique de divers acides aminés sur différentes résines pon par analyse frontale	73
1.6.1. Analyse frontale de phe sur F 40-PO-1.3	73
1.6.2. Analyse frontale de divers acides aminés sur différents types de résines	75
2. Chromatographies	85
2.1. Chromatographie par élution de (R,S)-phényl- alanine	85
2.2. Développement par déplacement	90
2.2.1. Déplacement de (R,S)-valine par l'ammoniaque	90

	page
2.2.2. Déplacement de (R,S)-valine par la glycine	92
2.2.3. Déplacement de (R,S)-proline par l'ammoniaque	95
3. Méthodes de mesures	95
IV. RESUME	96
Abréviations et symboles	98
V. BIBLIOGRAPHIE	99

1. INTRODUCTION

1. Diastéréosélectivité dans les complexes métalliques: notions et définitions

La notion de stéréosélectivité est appliquée aux systèmes dans lesquels deux ou plusieurs formes isomères peuvent apparaître dans un rapport différent de celui prédit par des considérations purement statistiques. Elle est appliquée aussi bien dans la formation d'isomères géométriques que dans la formation de diastéréomères. Pour distinguer les deux cas, on parlera plutôt de diastéréosélectivité lors de la formation de diastéréomères [1]. Une telle sélectivité peut être aussi bien de nature cinétique que thermodynamique [2]. Dès 1950 environ, le problème de la diastéréosélectivité dans les complexes métalliques a suscité un intérêt toujours croissant.

Un agent chélatant bidenté et symétrique forme avec un ion métallique, dans le cas d'une structure octaédrique, deux isomères optiques. L'éthylènediamine (en), par exemple, donne naissance, avec Co^{III} , aux deux antipodes optiques $\Delta\text{-}[\text{Co}(\text{en})_3]^{3+}$ et $\Lambda\text{-}[\text{Co}(\text{en})_3]^{3+}$ dans un rapport 1:1. Si ce ligand est remplacé par un ligand analogue, optiquement actif, les deux isomères optiques ne se forment plus dans un rapport statistique: deux diastéréomères apparaissent dans des proportions non statistiques. Ainsi, DWYER et collaborateurs [3] ont montré qu'en introduisant une molécule de diamino-1,2 propane (pn) dans le complexe métallique décrit ci-dessus, les deux diastéréomères $\Delta(\text{C}_3)\text{-}[\text{Co}(\text{en})_2(\text{R-pn})]^{3+}$ et $\Lambda(\text{C}_3)\text{-}[\text{Co}(\text{en})_2(\text{R-pn})]^{3+}$ apparaissent dans un rapport 1:2,1.

L'importance du phénomène décroît, lorsque dans notre

cas, l'agent chélatant chiral est un acide aminé bidenté. Aucune sélectivité n'est mise en évidence dans la formation des complexes $[\text{Co}(\text{en})_2(\text{aa})]^{2+}$, où aa = alanine, phénylalanine, valine et leucine [4] [5] [6] [7]. Seul un faible effet de cette nature a été déterminé dans le cas du complexe $[\text{Co}(\text{R-pn})(\text{C}_2\text{O}_4)_2]^-$ [8].

2. Origines de la diastéréosélectivité

Dans leur travail classique, COREY et BAILAR [9] montrent que la diastéréosélectivité dans les complexes tris-diamine peut être attribuée aux interactions non-liantes entre les atomes d'hydrogène des groupes $-\text{NH}_2$ et $-\text{CH}_2-$ de deux molécules de ligand différentes. L'apparition d'une diastéréosélectivité, conséquence de ces interactions, est d'autre part due à la conformation non-plane des cycles de chélation. Cette conformation permet aux substituants d'apparaître dans des positions stéréochimiques non équivalentes (axiale, équatoriale). Ainsi, lorsque les cycles de chélation tendent vers une conformation plane, comme dans le cas de ligands du type acide aminé ou ion oxalate, les effets diastéréosélectifs tendent à diminuer. Pourtant, les différences d'énergie parfois notables que l'on peut observer entre les diastéréomères de complexes du type $[\text{Co}(\text{en})_2(\text{aa})]^{2+}$ (où aa est un acide aminé N- substitué) montrent que la conformation des cycles de chélation n'est pas le seul facteur structural de diastéréosélectivité. Dans ce cas, un nouveau centre d'asymétrie est créé: le complexe $[\text{Co}(\text{en})_2(\text{sar})]^{2+}$ n'a pourtant pu être isolé que dans les deux configurations $\Delta-(+)$ -et $\Lambda-(-)$ - $[\text{Co}(\text{en})_2(\text{sar})]^{2+}$. Ces deux isomères ne subissent pas de mutarotation, même à pH 8 [10], alors que $[\text{Co}(\text{NH}_3)_4(\text{sar})]^{2+}$ racémise rapidement à ce

pH [11]. Ces observations, ainsi que d'autres faits, montrent que dans le complexe $[\text{Co}(\text{en})_2(\text{sar})]^{2+}$ une seule configuration de l'atome d'azote asymétrique est stable. Des valeurs de $\Delta\Delta G$ pour les complexes Δ - et Λ - $[\text{Co}(\text{en})_2(\text{N-Me-(S)-ala})]^{2+}$, Δ - et Λ - $[\text{Co}(\text{en})_2(\text{S)-pro}]^{2+}$ ont été déterminées et trouvées égales à 0,85 kcal/mol [12].

Si les problèmes de diastéréosélectivité dans les complexes tris-diamines ou l'absence de diastéréosélectivité dans les complexes tris-acides aminés sont assez bien maîtrisés, il n'en est pas de même pour la plupart des exemples de diastéréosélectivité connus.

Nous allons par conséquent, dans la suite de notre exposé, tenter de résumer les différentes possibilités de diastéréosélectivité. Par la même occasion, les facteurs qui la déterminent seront mis en évidence.

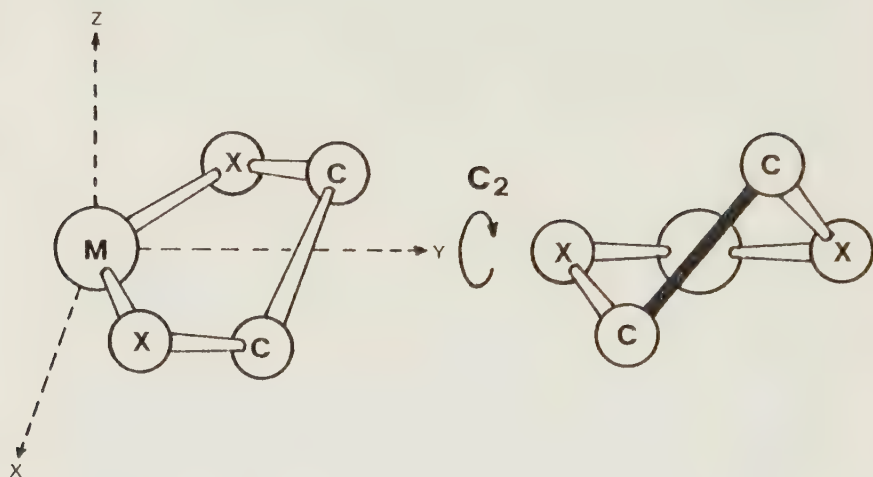
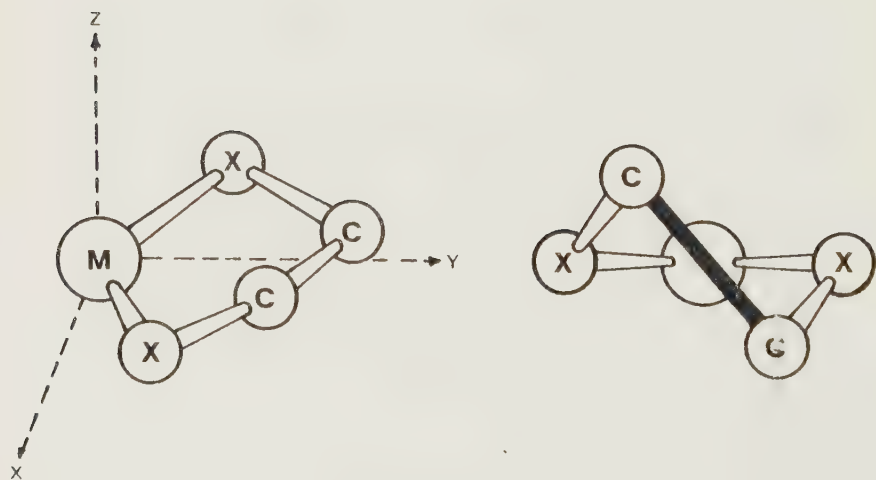
3. Facteurs déterminant la diastéréosélectivité

Description de différents types de diastéréosélectivité

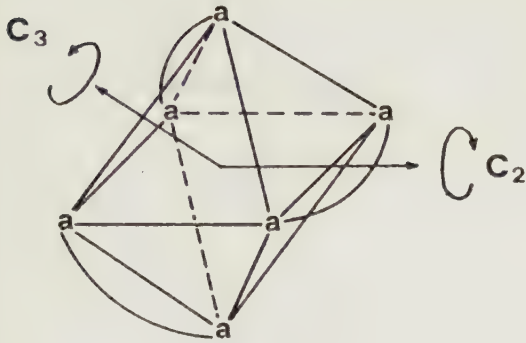
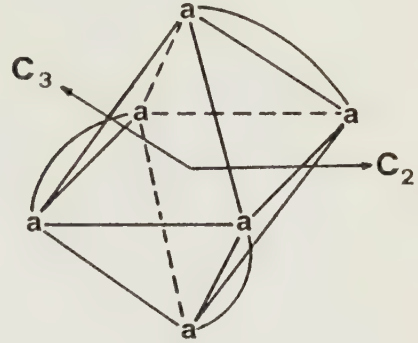
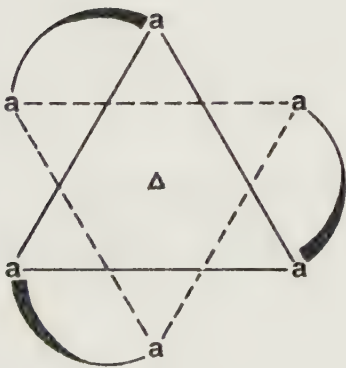
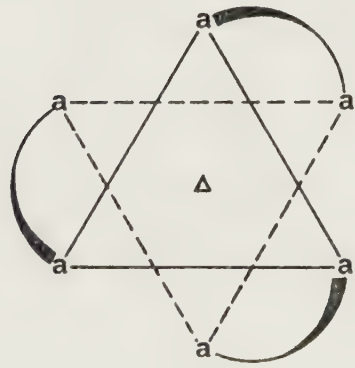
L'existence de deux ou plusieurs éléments chiraux dans un système chimique défini est la condition nécessaire à l'apparition de diastéréosélectivité.

Dans les complexes métalliques nous pouvons différencier quatre types d'éléments chiraux:

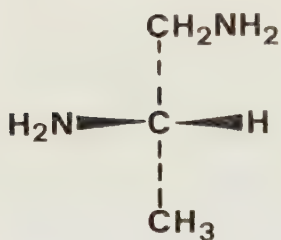
a) Conformation des cycles de chélation

Forme λ Forme δ

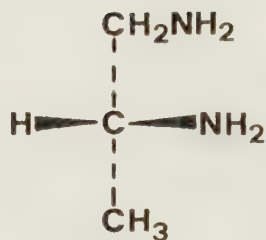
b) Configuration absolue de l'édifice de coordination

 $\Lambda (C_3)$  $\Delta (C_3)$  $\Lambda (C_3)$  $\Delta (C_3)$

c) Configuration absolue du ligand
(unidenté, pluridenté)

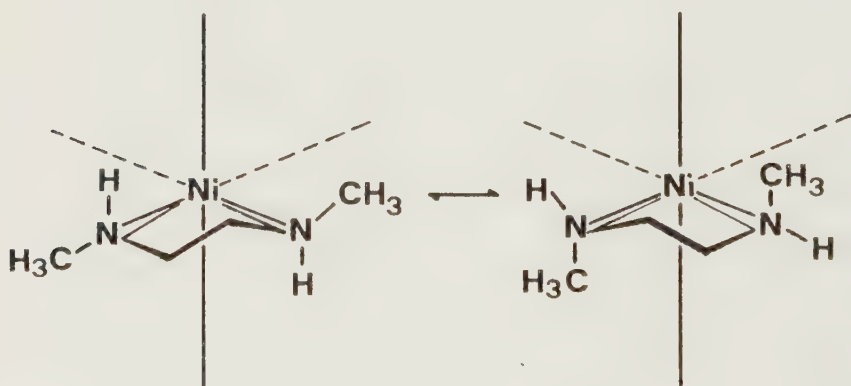


R-(-)-pn



S-(+)-pn

d) Création d'un centre d'asymétrie par coordination
d'un donneur achiral
(groupe coordinateur)

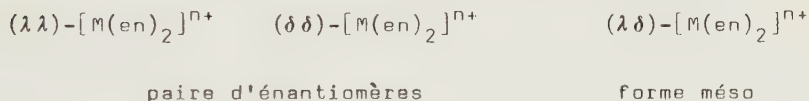


La combinaison de ces divers éléments chiraux peut conduire à plusieurs types de diastéréosélectivité. †

A. Combinaison de deux éléments identiques
(possible pour les éléments a), c) et d).

Élément a) Conformation des cycles de chélation

aa) Ligands identiques (trois possibilités)



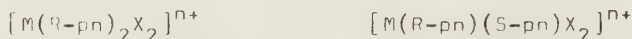
ab) Ligands différents (quatre possibilités)



Les paires $(\lambda\lambda)$, $(\lambda\delta)$; $(\lambda\lambda)$, $(\delta\lambda)$; $(\delta\delta)$, $(\delta\lambda)$ et $(\delta\delta)$, $(\lambda\delta)$ sont diastéréomères.

Elément c) Configuration absolue du ligand

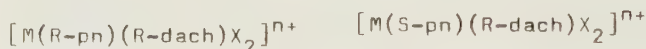
ca) Ligands identiques



paire de diastéréomères

L'exemple comprend simultanément le cas A aa).

cb) Ligands différents

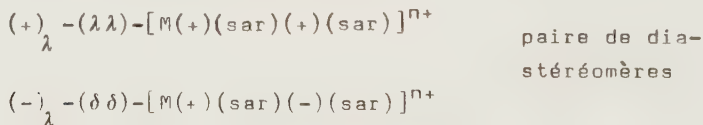


paire de diastéréomères

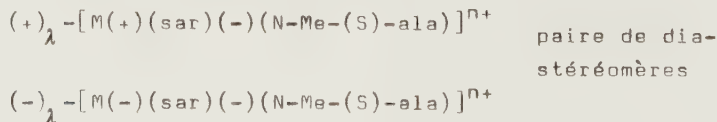
L'exemple comprend simultanément le cas A ab)

Elément d) Création d'un centre d'asymétrie par coordination d'un donneur achiral.

da) Ligands achiraux identiques

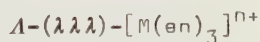
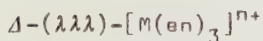


db) Ligands achiraux différents



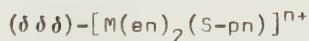
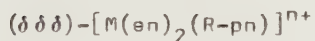
B. Combinaison de deux éléments différents

Éléments a) et b)



paire de diastéréomères

Éléments a) et c)



paire de diastéréomères

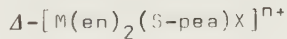
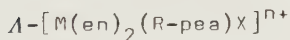
Éléments a) et d)



paire de diastéréomères



Éléments b) et c)



Eléments b) et d)

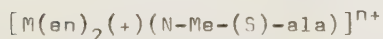
paire de diastéréomères



[13], [14].

Eléments c) et d)

paire de diastéréomères

4. Problèmes particuliers dans l'étude de complexes labiles

Une grande partie des travaux exécutés à ce jour dans le domaine de la stéréosélectivité dans les complexes métalliques traite de complexes stables de Co^{III} [15].

La stéréosélectivité est mesurée en isolant les diastéréomères obtenus et en déterminant leurs quantités respectives. La séparation de diastéréomères est, dans la plupart des cas, relativement simple et est effectuée par chromatographie [16], [17] ou sur la base des différences de solubilités [18].

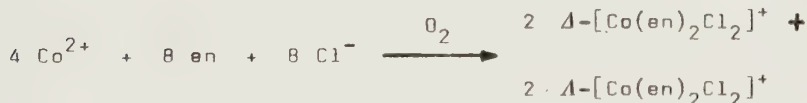
Le choix, dans une première phase de travail, de l'étude de la diastéréosélectivité dans les complexes inertes, est

certainement dicté par l'impossibilité de déterminer la diastéréosélectivité dans les complexes labiles en isolant les diastéréomères; en effet, l'équilibre entre les isomères s'établit rapidement. Cet équilibre conduit d'autre part, par l'échange libre des ligands, à une diminution (nécessaire) du nombre d'éléments chiraux stables.

A travers plusieurs exemples, nous allons analyser et comparer les caractéristiques des systèmes inertes et labiles.

4.1. Diastéréosélectivité dans les complexes inertes

La réaction de CoCl_2 avec deux équivalents d'éthylène-diamine, suivie d'une oxydation, donne essentiellement les deux complexes énantiomères cis.



L'échange de deux Cl^- par un agent chélatant optiquement actif comme $\text{R}(-)\text{pn}$ et l'équilibration en présence de charbon actif conduit à la composition isomérique 1:2,1 $\Lambda\text{-}[\text{Co}(\text{en})_2(\text{R-pn})]^{3+}$ et $\Delta\text{-}[\text{Co}(\text{en})_2(\text{R-pn})]^{3+}$ (Fig.1).

Figure 1

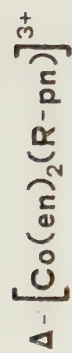
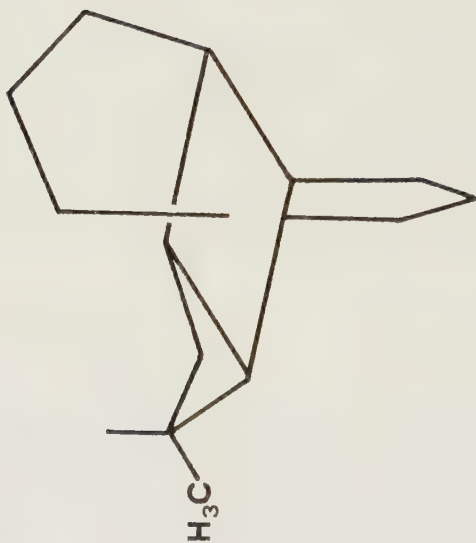
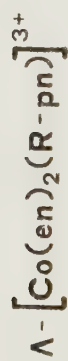
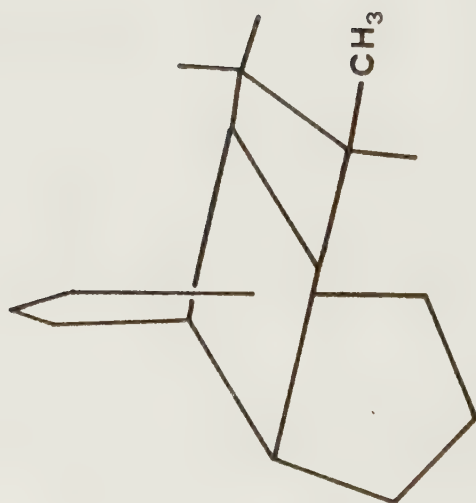
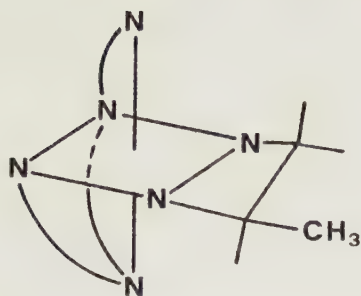
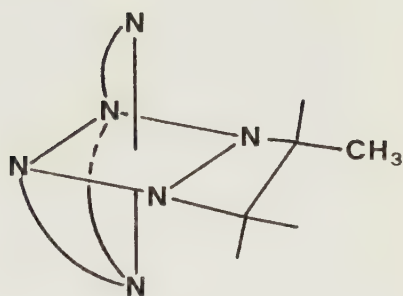
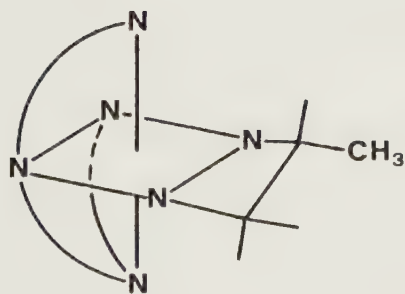
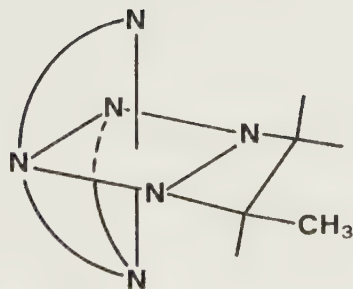
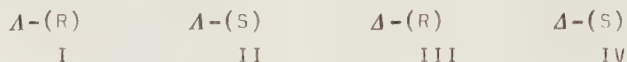


Figure 2

 $\Delta(C_3)_{\beta 1}$  $\Delta(C_3)_{\beta 2}$  $\Delta(C_3)_{\beta 1}$  $\Delta(C_3)_{\beta 2}$

Dans les deux complexes, le cycle de chélation (pn) doit adopter la conformation λ pour placer le groupe méthyle en position équatoriale, stéréochimiquement plus favorable. Ainsi, les relations entre la configuration du complexe et la configuration du ligand, respectivement la conformation des cycles de chélation, peuvent déterminer une diastéréosélectivité.

Lorsque la réaction mentionnée ci-dessus se déroule en présence de pn racémique, les quatre isomères suivants sont obtenus:



où I et IV, de même que II et III sont énantiomères et apparaissent en quantités égales alors que les rendements de I et III ainsi que de IV et II sont dans un rapport 1:2,1.

LEWIS et ALEXANDER [19] ont obtenu, de façon analogues, un rapport 1:10 pour les isomères $\beta-\Delta$ et $\beta-\Delta$ $-\text{[Co(2,3,2-tet)(R-pn)]}^{3+}$ (tet=diamino-1,9 diaza-3,7-nonane).

(voir Fig.2 page 13)

4.2. Diastéréosélectivité dans les complexes labiles

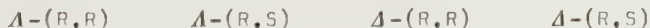
Considérons, dans la même optique, la réaction entre diamino-1,9 diaza-3,7 nonane (2,3,2-tet) et un ion métallique formant des complexes labiles, par exemple Cu^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} etc. Les rendements des énantiomères, pour un isomère géométrique donné (α ou β) sont nécessairement dans un rapport 1:1. Contrairement à l'exemple précédent, il est

impossible d'isoler ces énantiomères. Si un deuxième ligand chiral, par exemple R-pn ou un acide aminé, est introduit dans le complexe, les isomères formés ne se comporteront plus comme énantiomères mais comme diastéréomères, de stabilités différentes.

La réaction du complexe β_1 avec pn racémique fournit quatre isomères: les deux paires d'énantiomères (I,III) et (II,IV).

	I		II		III		IV
	$\Delta-(R)$		$\Delta-(S)$		$\Delta-(R)$		$\Delta-(S)$
rende-							
ments:	1	:	x		1	:	x

Admettons que la réaction se déroule de façon diastéréosélective et que les diastéréomères apparaissent dans un rapport 1 : x. Cette sélectivité n'est généralement pas mesurable puisque les diastéréomères (de stabilités différentes) se trouvent toujours dans un rapport d'équilibre déterminé. Les caractéristiques propres à chaque isomère ne peuvent ainsi être distinguées. Pourtant, une diastéréosélectivité peut être mise en évidence par des mesures appropriées en remplaçant 2,3,2-tet par R,S,R-diamino-1,9 pentaméthyl-1,4,6,6,9 diaza-3,7 nonane(R,S,R-dpd) et en traitant à nouveau avec pn racémique. Dans ce cas en effet, quatre diastéréomères sont obtenus (et non deux paires d'énantiomères).



4.3. Comparaison des deux systèmes

L'exemple du complexe inerte $\Delta\text{-}[\text{Co}(\text{en})_2\text{Cl}_2]^+$ montre qu'un complexe optiquement actif peut être synthétisé à partir d'éléments non chiraux, un complexe de ce type disposant d'un élément chiral stable. Le deuxième élément nécessaire à la formation de diastéréomères est fourni par un coordinaat chélate chiral. Nous avons établi que la réaction de $[\text{Ni}(\text{2,3,2-tet})]^{2+}$ avec un ligand optiquement actif se déroule de façon diastéréosélective mais que cette sélectivité n'est généralement pas mesurable. Une situation analogue serait créée, si dans § 4.1. les deux complexes Δ -et $\Delta\text{-}[\text{Co}(\text{en})_2\text{Cl}_2]^+$ n'étaient pas séparés avant la réaction avec R,S-pn. Une séparation ultérieure des quatre isomères serait pourtant possible et la diastéréosélectivité pourrait être mesurée.

Dans les complexes labiles, la configuration absolue du complexe ne constitue plus un élément de chiralité stable. La configuration absolue du ligand constitue le seul élément chiral stable. La mise en évidence de la diastéréosélectivité dans les complexes labiles est ainsi liée à la présence de deux éléments chiraux stables dans le système des ligands.

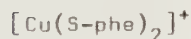
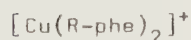
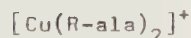
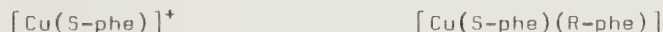
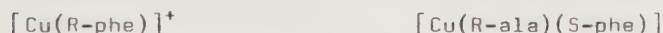
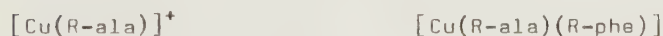
4.4. Echange de ligands

Le grand nombre d'isomères résultant de l'échange rapide des ligands constitue une difficulté supplémentaire lors

de l'analyse et la caractérisation des complexes labiles. Il sera par conséquent nécessaire de minimiser les effets de cet échange si on désire étudier les effets diastéréosélectifs dans les complexes labiles en présence d'un mélange de ligands. L'exemple suivant montre les différents complexes formés lors d'une telle réaction.



Neuf complexes peuvent apparaître dans le mélange réactionnel:



5. Conditions de simplification de l'étude des systèmes labiles

a) Nous avons montré, dans le paragraphe 4.2., que la réaction de Co^{2+} avec 2,3,2-tet donne plusieurs isomères. DWYER et GARVAN [20], [21] ont établi que le

ligand dissymétrique, sexdenté, diamino-1,2 propane-N, N,N',N'-tétracétate (PDIA) réagit stéréospécifiquement avec l'ion métallique pour ne donner que l'isomère dans lequel le groupe méthyle se trouve en position équatoriale. BRUBAKER [22] mentionne toute une série de ligands (tétramines) réagissant selon le même principe avec l'ion métallique. La configuration absolue du complexe est ainsi déterminée par la configuration du ligand.

b) Empêcher l'échange des ligands. Deux méthodes se sont révélées efficaces:

- 1) Le premier ligand forme un complexe sensiblement plus stable que le deuxième ligand. La formation de complexes mixtes est ainsi favorisée.
- 2) Le premier ligand est fixé sur un polymère insoluble. Seul la séparation de l'ion métallique du polymère permet un échange des ligands.

6. Méthodes de détermination de la diastéréosélectivité dans les complexes labiles

La littérature décrit cinq méthodes principales.

6.1. Titrages potentiométriques

Les mesures de pH ont été appliquées par plusieurs auteurs à la détermination d'effets diastéréosélectifs. Dans le cas de complexes formés de deux ligands identiques, on procède par comparaison des constantes de formation pour les ligands racémiques et optiquement

actifs (les constantes de formation sont calculées à partir des courbes de titrage). On conclura à l'absence de stéréosélectivité lorsque les courbes de titrage sont identiques. Des courbes de titrage identiques ont été obtenues pour les bis-complexes de Cu^{2+} avec α -alanine, phénylalanine, valine et proline [23], [24], de Cd^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} et Zn^{2+} avec α -alanine et phénylalanine [25] et de Cu^{2+} et Ni^{2+} avec hydroxyproline et asparagine [26]. Pour l'histidine, par contre, des différences de stabilités entre le complexe mixte (R,S) et les complexes (R,R) et (S,S) ont pu être mises en évidence. MORRIS et coll. ont trouvé que les bis-complexes mixtes de Co^{2+} , Ni^{2+} et Zn^{2+} sont formés avec 12, 23 et 13 % d'excès respectivement, par rapport aux quantités prévues statistiquement [27]. RIISMA et coll. donnent des différences de stabilités de 0,31 et 0,49 kcal/mol en faveur des complexes mixtes pour $[\text{Co}(\text{hist})_2]$ et $[\text{Ni}(\text{hist})_2]$ respectivement [28], [29], [30].

Les constantes de formation K_f des complexes mixtes $[\text{Cu}(\text{S-valine-N-monoacétate})(\text{S}-(\text{aa}) \text{ ou } \text{R}-(\text{aa}))]$ déterminées par B.E.LEACH et coll. [31], sont 3,3 à 6,5 fois plus grandes pour l'isomère S des acides aminés (aa) suivants: ala, leu, phe et ser. Par contre, R-valine et S-leucinate d'éthyle forment les complexes mixtes les plus stables (les constantes de formation sont 2,5 et 3,4 fois plus grandes respectivement). R.NAKON et coll. [32] ont étudié les complexes mixtes de Cu^{2+} et Ni^{2+} avec les acides N- α -picolyl et N-(méthyl-6- α -picolyl)-S-aspartique et les acides aminés suivants: ala, phe, tyr, thr, leu et val. Dans tous les cas examinés, l'énantiomère S forme les complexes les plus stables.

6.2. Chromatographie par échange de ligands

a) HUMBEL, dans sa thèse en 1969 [33], décrit une nouvelle méthode de chromatographie pour déterminer de faibles effets diastéréosélectifs dans la formation de complexes labiles. Cette étude a montré pour la première fois, que des ligands unidentés réagissent diastéréosélectivement avec des complexes métalliques labiles, optiquement actifs. La forme optiquement active du complexe Fe^{III} (N-hydroxy-2-propylènediamine-N,N',N'-triacétate) est fixée sur une résine anionique. Cette résine chargée sert de support à la chromatographie d'acides aminés N-acétylés. Les différences de stabilités sont généralement situées entre 0,02 et 0,1 kcal/mol.

b) En 1970, ROGOZHIN et DAVANKOV [34] ont pu dédoubler un acide aminé sur un adsorbant chélatant asymétrique. Le support était constitué d'une résine polystyrène chlorométhylé sur laquelle fut fixée S-proline en présence de cuivre. L'élution par un mélange eau-ammoniac a permis de séparer S,R-proline en ses antipodes optiques.

c) Une résine échangeuse d'ions a été utilisée en 1972 par SNYDER et ANGELICI [35] pour le dédoublement partiel d'acides aminés. Le chélate asymétrique N-carboxyméthyl-S-valine a été fixé sur polystyrène chlorométhylé. L'élution par l'éthylènediamine de l'adsorbant chargé en Cu^{2+} conduit à un enrichissement maximum de 80 %.

6.3. Calorimétrie

L.D. PETTIT et coll. [36] ont étudié la variation d'enthalpie lors de la formation de complexes entre Ni^{2+} , Cu^{2+} et quelques 1,2-diamines optiquement actives. Des valeurs d'enthalpie comparables ont été obtenues pour les couples $[\text{Cu}(\text{R,S-pn})_2]^{2+}$, $[\text{Cu}(\text{R-pn})_2]^{2+}$ et $[\text{Ni}(\text{R,S-pn})_3]^{2+}$, $[\text{Ni}(\text{R-pn})_3]^{2+}$. Les auteurs ont conclu à l'absence de diastéréosélectivité.

6.4. Extraction liquide-liquide

BERNAUER et coll. se sont attachés, entre autres, à l'étude de l'extraction liquide-liquide dans la détermination d'effets diastéréosélectifs [37]. Le coefficient de partage de la phényléthylamine racémique entre une phase organique (heptane) et une solution aqueuse du complexe $[\text{Cu}(\text{D-PDTA})]^{2-}$ ou $[\text{Ni}(\text{D-PDTA})]^{2-}$ (R-diamino-1,2-propane-N,N,N',N'-tétracétato nickel(II)) a été examiné. L'importance de la diastéréosélectivité dans la formation du complexe détermine l'enrichissement des antipodes optiques dans chaque phase. La mesure de l'activité optique de l'amine dans la phase organique permet d'évaluer l'effet diastéréosélectif.

6.5. Propriétés chiroptiques

DAVANKOV et MITCHELL [38] ont relevé les spectres de dichroïsme circulaire de solutions aqueuses de Cu^{2+} , N-benzyl-S-proline et différents acides aminés optiquement actifs comme R- et S-valine, R- et S-proline.

Sur la base de ces spectres, ils ont calculé les constantes de formation des complexes mixtes labiles du type $[\text{Cu}(\text{N-benzyl-S-proline})(\text{R-valine})]$, $\log \beta = 15,60 \pm 0,30$, etc, ce qui correspond à une différence de stabilité d'environ 0,919 kcal/mol entre les deux complexes.

7. Enoncé du problème

Le système d'échangeurs de HUMBEL et BERNAUER, mentionné au paragraphe 6.2, devait satisfaire aux conditions suivantes:

1. Le complexe optiquement actif doit pouvoir être fixé sur un support adéquat.
2. Le complexe fixé doit être suffisamment stable pour éviter un déplacement de l'ion métallique.
3. Le centre d'asymétrie doit être inerte, donc le ligand pluridenté ne doit pas subir de racémisation.
4. L'échange de ligands doit être rapide pour permettre des débits raisonnables lors de la chromatographie.
5. Lors de l'échange des ligands, aucun changement de charge ne doit intervenir, puisque le complexe est fixé électrostatiquement sur la résine.

La dernière condition a restreint considérablement les applications du système étudié, puisqu'aucun anion ou cation (selon la nature du complexe) conduisant à l'élu-tion du complexe fixé ne doit être présent ou formé au cours de la séparation. Le but principal de notre travail était donc de fixer de façon covalente le ligand support sur la résine.

Cette étude a débuté avant la parution des travaux de DAVANKOV et coll. ainsi que de ceux d'ANGELICI concernant la préparation de tels supports avec des acides aminés.

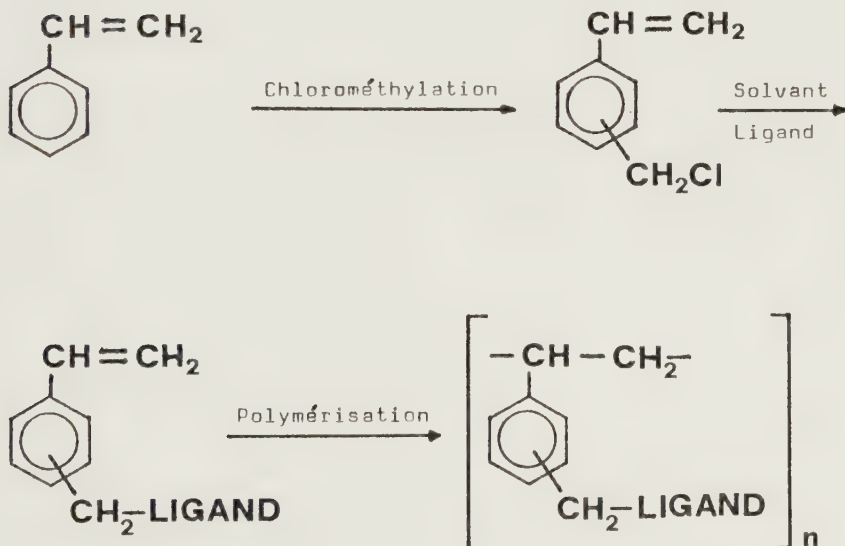
II. PARTIE EXPERIMENTALE

1. Choix des modèles

La synthèse des résines échangeuses chélatantes, asymétriques, peut être effectuée selon deux voies différentes.

a) Les systèmes de ligands complets sont fixés sur polystyrène chlorométhylé [39], [40], aminométhylé [41], ou sulfométhylé [42]. Lors de la fixation par parties, l'édifice complet du ligand est réalisé ultérieurement.

b) Synthèse de systèmes de ligands qui permettent une polymérisation ultérieure, selon le schéma suivant [43].



Les résines échangeuses décrites plus loin ont été préparées selon la voie a) et nous nous sommes limités à l'utilisation des polystyrènes chlorométhylés. Ce choix a été dicté d'une part par l'existence de travaux dans ce domaine (p.ex. MERRIFIELD [44]), et d'autre part par les méthodes préparatives relativement simples.

Le polystyrène chlorométhylé se prête particulièrement bien à la fixation d'amines primaires et secondaires.

Cette réaction peut être facilitée si l'on substitue primitivement le chlore par l'iode [35].

Les essais préliminaires ont été effectués avec les ligands suivants:

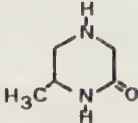
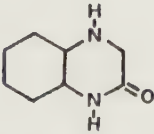
- a) Iminodiacétonitrile
- b) (R,S)-alaninate-N-acétate d'éthyle
- c) (S)-aspartate d'éthyle

2. Systèmes de ligands étudiés

2.1. Résumé

Les composés suivants ont été préparés et leur fixabilité sur polystyrène chlorométhylé a été examinée :

Tableau 1

Ligand	Conditions expérimentales	Rendement % env.
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CN} \\ \\ \text{H}-\text{N} \\ \\ \text{CH}_2\text{CN} \end{array}$	Résine humectée d'éthanol. Ligand en solution dans l'éthanol. T réaction : T ambiante et 70° C.	1 - 5
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}-\text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{H}-\text{N} \\ \\ \text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	Résine humectée de dioxane. Ligand en solution dans le dioxane. T réaction : 5° C, T ambiante, 80° C.	6
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COO C}_2\text{H}_5 \end{array}$	Sans solvant. T ambiante.	85
	Résine humectée de dioxane. Ligand en solution dans l'acétonitrile. T réaction : T ambiante et 50° C.	70 - 90
	Résine humectée de dioxane. Ligand en solution dans l'acétonitrile. T réaction : T ambiante et 50° C.	70

2.2. Synthèses

2.2.1. Iminodiacétonitrile

Selon J.V.DURSKY [45] : L'iminodiacétonitrile recristallisé dans l'éthanol se présente sous forme de lamelles nacrées.

P.f. non corrigé: 77 - 78°C Litt.[45] : 78°C

$C_4H_5N_3$ PM calc.: 95,1

2.2.2. (R,S)-alaninate-N-acétate d'éthyle

Selon G.STADNIKOFF [46] : Liquide visqueux, incolore, odeur faiblement basique.

Eb: 122 - 123°C/12 Torr Litt.[46] : 122,5°C/12 Torr

Par titration acidimétrique:

$C_9H_{17}NO_4$ PM calc. : 203,2

PM trouvé: 201

$pK_a = 5$

2.2.3. (S)-aspartate d'éthyle

Préparé d'après E.FISCHER [47]. L'ester est un liquide visqueux, incolore.

Eb: 128°C/10 Torr Litt.[47] : 126,5°C/11 Torr

$[\alpha]_D^{20} = -7,67^\circ$ Litt.[47] : $[\alpha]_D^{20} = -9,46^\circ$

Litt.[48] : $[\alpha]_{578}^{20} = -7,3^\circ$

Par titration acidimétrique:

$C_8H_{15}NO_4$ PM calc. : 189

PM trouvé: 191,5

$pK_a = 6,35$

2.2.4. (S)-aspartate-N-acétate d'éthyle

A 40 g (212 mmol) de (S)-aspartate d'éthyle (préparé selon § 2.2.3), on ajoute goutte à goutte en l'espace de 2 h, sous agitation et à une température de 30-60°C, 9 g (73 mmol) de chloroacétate d'éthyle. L'agitation est maintenue pendant 3 h à température ambiante, après quoi on ajoute lentement une suspension de 3,3 g (60 mmol) de méthylate de sodium dans 10 ml d'éthanol. Le mélange réactionnel est chauffé à 80°C environ, puis agité pendant 30 min. Le mélange est filtré, puis distillé sous vide modéré. La fraction de point d'ébullition 167-168°C/11 Torr est distillée une seconde fois, lors de la deuxième distillation nous recueillons 14 g d'ester, Eb: 115-118.5°C/0,5 Torr. L'attributions des différentes fractions est effectuée sur la base des points d'ébullitions et des titrages acidimétriques. Seule une mise en valeur approximative de la courbe de titration est possible en raison des basses valeurs de pK_a .

Par titration acidimétrique:

$C_{12}H_{21}NO_6$	PM calc. :	275,3
	PM trouvé:	278

$pK_a = 4$

110,2 mg de l'ester sont saponifiés dans 10 ml 0,218 N NaOH pendant 2 h à 80°C, puis titrés par HCl 0,183

PM trouvé: 242

Le PM trop faible pourrait résulter d'une saponification incomplète de l'ester.

2.2.5. (R,S)-méthyl-2-piperazinone-5 (pon)

La synthèse de pon est analogue à la préparation de la piperazinone selon S.R.ASPINALL [49] 20,4 g (0,17 mol) de chloroacétate d'éthyle sont dissous dans 100 ml d'éthanol absolu, puis ajoutés, goutte à goutte, sous agitation, à une solution de 74 g (1 mol) (R,S)-pn dans 300 ml d'éthanol

absolu. L'addition est complète après environ trois heures. On laisse reposer le mélange réactionnel pendant deux heures, puis on ajoute, sous agitation 11,3 g (0,17 mol) d'éthylate de sodium dans 50 ml d'éthanol absolu. Le mélange est porté à reflux pendant une demi-heure, refroidi, puis filtré pour éliminer le chlorure de sodium précipité. L'éthanol et environ 85% (R,S)-pn en excès sont chassés à l'évaporateur rotatif, en augmentant graduellement la température du bain-marie (50-80°C). Une masse cristalline jaunâtre (26,1 g) se dépose en l'espace de quelques heures. Laisser reposer deux jours pour que la cyclisation soit complète.

Le produit réactionnel brut (26,1 g) est recristallisé dans 50 ml de diméthylsulfoxyde, filtré et lavé avec trois portions d'acétone à 0°C.

La première recristallisation ainsi que deux fractions provenant de l'évaporation des eaux-mères, fournissent 7,1 g pon brut, qui sont recristallisés dans 15 ml d'acéto-nitrile. Pon cristallise sous forme d'aiguilles blanches. Le rendement est de 6,3 g, soit 33% du rendement théorique.

Les méthodes de purification suivantes ont été envisagées:

- | | |
|-----------------------|---|
| a) Distillation: | peu favorable, le produit polymérise. |
| b) Sublimation: | lent, rendement faibles, la plus grande partie du produit polymérise. |
| c) Recristallisation: | lent, rendements supérieures à a) et b). |

Par titration acidimétrique:

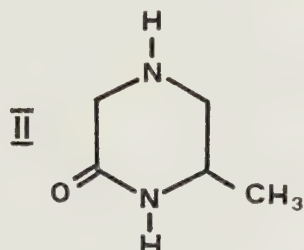
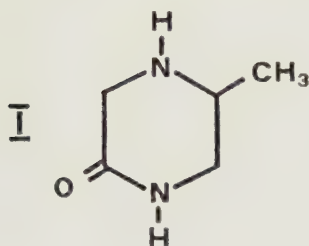
$C_5H_{10}N_2O$	PM calc.	114,15
	PM trouvé	114

$pK_a = 6,25$

Analyse:

calc.	C	52,6 %	H	8,8 %	N	24,6 %
trouvé		52,4		8,7		23,9

Pon peut, en principe, apparaître sous les deux formes isomères suivantes:



Méthyl-2-pipérazinone-5

Méthyl-3-pipérazinone-5

Discussion

Les essais de préparation des isomères pon I ou II sont restés vains. L'absence d'un composé de référence ne nous a pas permis, par comparaison des spectres de RMN ou SM, d'attribuer à notre produit la structure I ou II, respectivement de conclure à un mélange des deux isomères.

Critères d'unité:

- la chromatographie sur couche mince et la chromatographie en phase gazeuse montrent qu'il ne s'agit que d'un isomère.

- Le graphe $\log \frac{[\text{pon}]}{[\text{ponH}^+]}$ = f(pH) (valeurs obtenues par

titrage acidimétrique) fournit une droite sur toute l'étendue du domaine tampon, ce qui permet de conclure à une valeur constante du pK_a . On peut admettre, en comparant les pK_a de α -picoline ($\text{pK}_a = 5,97$) et β -picoline ($\text{pK}_a = 5,68$), que les isomères I et II ont des pK_a différents.

- En tenant compte de l'empêchement stérique constitué par le groupe méthyle de pn, on peut supposer que la substitution par le chloroacétate d'éthyle conduit à l'isomère II.
- Une autre indication de la formation de l'isomère II dérive de la comparaison des pK_a des dérivés cycliques correspondants.

	pK_a		pK_a
pn	7,1	pon	6,25
dach	6,72	dachpon	6,8

- point de fusion sur un petit intervalle de température.

Sur la base de ces résultats, nous pouvons admettre avoir obtenu un seul isomère. Il n'est par contre pas possible d'attribuer avec certitude, une des deux structures à l'isomère obtenu.

2.2.6. (R)-pon

(R)-pon peut être préparé selon différentes méthodes. Nous nous sommes limités à deux voies de synthèse.

- Préparation et dédoublement de pon racémique.
- Synthèse à partir de pn optiquement actif.

a) (R,S)-pon est préparé selon § 2.2.5.

Une solution chaude de 5,7 g (50 mmol) (R,S)-pon dans 20 ml d'éthanol et 10 ml d'eau est additionnée d'une solution chaude de 7,7 g (50 mmol) d'acide L(+)-tartrique dans 23 ml d'eau et 5 ml d'éthanol. On laisse cristalliser le mélange une nuit au réfrigérateur. La cristallisation fournit 12,1 g pon-hydrogénotartrate, recristallisés ultérieurement dans un mélange eau/éthanol, 5/2.

Le pouvoir rotatoire est déterminé après chaque recristallisation, en prélevant une petite quantité de pon-hydrogénotartrate et en libérant pon par adjonction de KCl. Après

10 recristallisations, $[\alpha]_{365}^{22} = 48,3^{\circ}$, ce qui correspond à un enrichissement de 32%. Lorsque (R)-pon est préparé à partir de (R)-pn, $[\alpha]_{365}^{22} = 153^{\circ}$.

b) pn racémique (Fluka, pract.) est dédoublé selon DWYER et coll. [50] et BAILLAR et coll. [51] en traitant par l'acide L-(+)-tartrique.

La synthèse de (R)-pon est identique à celle de (R,S)-pon (§ 2.2.5) jusqu'au stade de purification du produit brut. On dissout 95,3 g (0,78 mol) de chloroacétate d'éthyle dans 420 ml d'éthanol absolu. Cette solution est ajoutée goutte à goutte, à température ambiante et sous agitation, à une solution de 284 g (3,8 mol) (R)-pn dans 1150 ml d'éthanol absolu. L'addition s'effectue en l'espace de cinq heures. L'agitation est maintenue pendant deux heures, après quoi on ajoute, toujours sous agitation, 42,2 g (0,78 mol) d'éthylate de sodium dans 100 ml d'éthanol absolu. La filtration du chlorure de sodium est facilitée, si le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 10 min. Le filtrat est évaporé à sec à l'évaporateur rotatif et le résidu est maintenu à 90°C pour distiller (R)-pn en excès. Le résidu peut être débarassé d'une quantité supplémentaire de (R)-pn en le maintenant à 60°C , sous vide poussé.

La composition du mélange réactionnel était vraisemblablement la suivante:

pon, fraction calculée:	89 g	} quantités théoriques
NaCl :	9,7 g	
(R)-pn :	43,3 g	résiduel, calculé sur la base du poids de produit obtenu.

Le produit brut, contenant encore environ 43 g (R)-pn est dissout dans 450 ml d'éthanol. La solution est filtrée et concentrée à l'évaporateur rotatif jusqu'à précipitation de (R)-pon. On redissout le précipité, très hygroscopique, à chaud, et on laisse cristalliser pon. Le solide floconneux, jaune-brun, toujours très hygroscopique,

est filtré, essoré puis lavé 3-5 fois avec environ 5 ml d'acétone à 0°C jusqu'à ce que le solide soit blanchâtre. 53 g de ce dernier sont recristallisés dans 100 ml d'éthanol. (R)-pon cristallise en longues aiguilles (jusqu'à 5 mm) blanches.

Rendement: 25 g

Les eaux-mères sont concentrées et traitées selon le mode opératoire ci-dessus. Rendement: 12 g. Une troisième évaporation fournit encore 4,1 g de produit. Une évaporation supplémentaire conduit à une masse huileuse brune, in-traitable.

Rendement théorique : 88,9 g

Rendement expérimental: 41,1 g soit 46% du rendement théorique.

Par titration acidimétrique:

$C_5H_{10}N_2O$	PM calc.	114,15
	PM trouvé	115,2

$pK_a = 6,18$

P.f.: 179-180,5°C non corrigé

Analyse:

calc.	C	52,6 %	H	8,83 %	N	24,55 %
trouvé		52,45		8,93		24,8

$[\alpha]_{578}^{22} = -49,3^\circ$ (c=0,18; H₂O)

$[\alpha]_{365}^{22} = -153^\circ$ (c=0,18; H₂O)

2.2.7. (R,S)-perhydroquinoxalinone-3 (dachpon)

Dachpon a été préparé de façon analogue à (R)-pon. Les rendements des différents essais variaient entre 30 et 40%.

Par titration acidimétrique:

$C_8H_{14}N_2O$	PM calc.	154,2
	PM trouvé	153

Analyse:

calc.	C	62,31 %	H	9,15 %	N	18,17 %
trouvé		62,35		9,09		18,65

(R,S)-dach a été dédoublé selon [52].

Nous avons renoncé à préparer dachpon optiquement actif pour les raisons invoquées au § 7.4.

L'avantage particulier de dachpon par rapport à pon réside dans la structure unique du produit synthétisé.

3. Polymères

3.1. Chlorométhylation de polystyrènes

3.1.1. Selon K.W.PEPPER et coll. [53]

Le polymère "F" est lavé successivement avec HCl 5 N, NaOH 3 N, eau, diméthylformamide et méthanol (le volume des lavages est chaque fois 20-40 fois plus important que celui du polymère). Le copolymère le plus fin est éliminé par aspiration. La résine est filtrée, bien essorée, puis séchée pendant 24 h dans un appareil d'Abderhalden à 100°C sous vide modéré (trompe à eau). Après 24 h, le poids de la résine reste constant.

Préparation des résines F 65 et F 63:

50	g	(0,48 mol)*	copolymère F
200	ml	(2,68 mol)	chlorodiméthyléther
6,9	ml	(0,058 mol)	SnCl ₄ en solution dans
100	ml	(1,34 mol)	de chlorodiméthyléther

La chlorométhylation est effectuée exactement selon [53]. Le degré de chlorométhylation peut être déterminé par les trois méthodes suivantes:

a) Dosage du chlorure libéré par réaction de la résine chlorométhylée avec un agent nucléophile puissant (p.ex. méthylamine).

Un échantillon (env. 1 g) de résine, séchée selon la méthode décrite ci-dessus, est suspendu dans 10 ml de dioxane jusqu'à gonflement total. On ajoute 20 ml de méthylamine 40% et on chauffe le mélange à reflux pendant 24 h. Après réaction, la résine est filtrée et lavée avec 5 ml Na₂CO₃ 1 N puis de l'eau. Le chlorure est dosé par gravimétrie ou potentiométrie dans le filtrat et les lavages réunis.

* Rapporté au groupe:

b) Calcul du degré de chlorométhylation à partir de la variation de poids de la résine.

Le polymère F, avant chlorométhylation, est lavé et séché comme indiqué, puis pesé. Après réaction, la résine est lavée selon [53], puis pesée. Les résines chlorométhylées F 55, F 40, F 23 et F 14 ont été traitées d'après [44].

c) Calcul du degré de chlorométhylation à partir de l'analyse élémentaire (analyse C,H,N).

Degré de chlorométhylation:

F 65

Dosage de Cl^- : 4,8 mmol Cl/g résine

F 63

Dosage de Cl^- : 4,5 mmol Cl/g résine

Variation de poids de la résine: 4,68 mmol Cl/g résine

3.1.2. Selon R.B.MERRIFIELD [44]

Préparation de F 23

50 g (0,48 mol)* copolymère F
7,5 ml (0,064 mol) dans 50 ml (0,67 mol)
de chlorodiméthyléther.

La chlorométhylation est effectuée exactement selon [44].

Degré de chlorométhylation:

Variation de poids: 2,1 mmol Cl/g résine

Dosage de Cl^- : 1,95 mmol Cl/g résine

Dans les synthèses suivantes nous avons modifié certains paramètres du mode opératoire de référence [44], température de réaction, temps de réaction, concentration en chlorure d'étain (IV).

* voir page 34

Le degré de chlorométhylation des polymères a ainsi pu être varié.

Préparation de F 40

50 g (0,48 mol)* copolymère F
 10,6 ml (0,09 mol) SnCl_4 dans 50 ml (0,67 mol)
 de chlorodiméthyléther

Addition du chlorure d'étain (IV) au copolymère:

3/4 de la solution sont ajoutés en l'espace de 35 min.
 à 0°C. 1/4 de la solution est ajouté en l'espace de
 60 min. à température ambiante.

Degré de chlorométhylation:

Variation de poids de la résine: 2,81 mmol Cl/g résine
 Dosage de Cl^- : 3,32 mmol Cl/g résine
 Analyse C,H,N: 3,27 mmol Cl/g résine

Préparation de F 55

50 g (0,48 mol)* copolymère F
 5,5 ml (0,047 mol) SnCl_4 en solution dans 70 ml (0,94 mol)
 de chlorodiméthyléther

Addition de la	temps d'addition	température
solution SnCl_4		

30 ml	30 min.	0°C
14 ml	40 min.	0 - 5°C
14 ml	10 min.	5 - 13°C
17,5 ml	5 min.	13 - 20°C

L'agitation est maintenue à température ambiante pendant 30 min.

Degré de chlorométhylation

Variation de poids de la résine: 4,22 mmol Cl/g résine
 Dosage de Cl^- : 3,92 mmol Cl/g résine
 Analyse C,H,N: 4,04 mmol Cl/g résine

* voir page 34

Préparation de F 14

50 g (0,48 mol) copolymère F

7,5 ml (0,064 mol) SnCl_4 en solution dans 50 ml (0,67 mol) chlorodiméthyléther.

La solution de chlorure d'étain (IV) est ajoutée en l'espace de 15 min. à 0°C . Le mélange réactionnel est encore agité pendant 15 min. à $0 - 3^\circ\text{C}$.

Degré de chlorométhylation:

Variation de poids:	1,75 mmol Cl/g résine
Dosage de Cl^- :	1,28 mmol Cl/g résine
Analyse C,H,N:	1,37 mmol Cl/g résine

3.2. Polymères et polymères chlorométhylés commerciaux ou mis à disposition

F

Provenance: Fluka

Désignation: copolymère composé de 98% styrène et 2% divinylbenzène

Taille des grains: 200-400 mesh

Xad

Fabricant: Rohm et Haas Company

Nom commercial: Amberlite Xad-2

Taille des grains: 0,3 - 0,45 mm env. 80-160 mesh

Diamètre moyen des pores: env. 85 - 95 Å

Surface spécifique: 290 - 330 m^2/g

Selon les indication du fabricant, il s'agit d'un conglomérat de très petites sphères de polystyrène. Le meilleur degré de chlorométhylation atteint pour cette résine est env. 0,5 mmol Cl/g résine.

FC 8

Provenance: Fluka

Désignation: "Polymère de Merrifield Fluka"

(résine styrène-divinylbenzène chlorométhylée)

Pourcentage divinylbenzène: 2%

Taille des grains: 200-400 mesh

Teneur en chlore: 0,7 mmol Cl/g résine

environ 8% des noyaux aromatiques sont chlorométhylés

FC 44

Provenance: Fluka

Désignation: "Polymère de Merrifield Fluka"

(résine styrène-divinylbenzène chlorométhylée)

Pourcentage divinylbenzène: 2%

Taille des grains: 200-400 mesh

Teneur en chlore: 3,5 mmol Cl/g résine

environ 44% des noyaux aromatiques sont chlorométhylés

MC 16

Provenance: Merck-Schuchardt

Désignation: résine de Merrifield pour la synthèse (LAB)

env. 5% chlore

Taille des grains: 0,2 - 0,5 mm env. 35-70 mesh

Diamètre moyen des pores: env. 300 Å

Surface spécifique: 50 m²/g

Teneur en chlore: 1,4 mmol Cl/g résine

environ 16% des noyaux aromatiques sont chlorométhylés

DC 78

Fabricant: Dow Chemical

Désignation: copolymère de styrène

Pourcentage divinylbenzène: 0,8%

Taille des grains: 50-100 mesh

Teneur en chlore: 5,5 mmol Cl/g résine

environ 78% des noyaux aromatiques sont chlorométhylés.

DC 86

Fabricant: Dow Chemical

Désignation: Copolymère de styrène

Pourcentage divinylbenzène: 1,8%

Taille des grains: 25-40 mesh

Teneur en chlore: 5,9 mmol Cl/g résine

environ 86% des noyaux aromatique sont chlorométhylés.

Il s'agit d'une résine dite macroporeuse. Les deux résines DC nous ont été transmises aimablement, en tant que préparation de laboratoire, par la maison Dow Chemical in Midland, Michigan USA. Ces résines ne sont pas en vente dans le commerce.

RésuméTableau 2

Désignation	catégorie	%DVB	%Cl ¹⁾	mesh	provenance
F 65	A	2	65	200-400	Fluka
F 63	A	2	63	200-400	Fluka
F 55	A	2	55	200-400	Fluka
F 40	A	2	40	200-400	Fluka
F 23	A	2	23	200-400	Fluka
F 14	A	2	14	200-400	Fluka
Xad-2*	A			80-160	Rohm & Haas
FC 44	B	2	44	200-400	Fluka
FC 8	B	2	8	200-400	Fluka
MC 16*	B		16	35- 70	Merck
DC 78	C	0,8	78	50-100	Dow
DC 86*	C	1,8	86	25- 40	Dow

A chlorométhylation personnelle

B produit commercial

C préparation de laboratoire * macroporeux

1) par rapport aux noyaux aromatiques

4. Synthèse de résines échangeuses d'ions chélatantes

4.1. Avec iminodiacétonitrile

On suspend 2 g de résine chlorométhylée F 65 (9,6 mmol Cl), séchée jusqu'à poids constant selon § 3.2.1., dans 10 ml d'éthanol pendant 40 h jusqu'à gonflement total. On ajoute à cette suspension trois équivalents d'iminodiacétonitrile 2,74 g (28,8 mmol) dissous dans 15 ml d'éthanol absolu. On laisse reposer le mélange réactionnel pendant 24 h à température ambiante, en agitant de temps en temps. Le mélange est ensuite agité pendant 14 h à 70°C. La résine est filtrée, lavée à l'eau, NH_3 2 N, puis à nouveau à l'eau. On ajoute 10 ml NaOH 2 N à la résine et on chauffe à reflux pendant 12 h. Le mélange refroidi, on filtre la résine et on lave à l'eau jusqu'à neutralité (pH 7 - 8) de la solution surnageante. La résine est séchée jusqu'à poids constant. Contrairement à l'augmentation de poids attendue une faible diminution du poids de la résine a été observée. Une tentative de complexation de Cu^{2+} sur la résine est restée vaine. L'iminodiacétonitrile n'a vraisemblablement pas réagi avec la résine.

4.2. Avec (R,S)-alaninate-N-acétate d'éthyle

On laisse gonfler pendant 2 h 2 g de résine chlorométhylée F 65 (9,6 mmol Cl), séchée jusqu'à poids constant, dans 4 ml de dioxane séché sur CaH_2 . A la résine humectée de dioxane, on ajoute une solution de 5,85 g (28,8 mmol) (R,S)-alaninate-N-acétate d'éthyle dans 10 ml de dioxane. On laisse reposer la résine pendant 12 h au réfrigérateur, puis pendant 12 h à température ambiante en agitant de temps en temps. On agite ensuite pendant 6 h à 80°C. Le traitement et l'hydrolyse de la résine sont décrits dans § 4.1.

Quantité d'ester fixé sur la résine:

Variation de poids : 0,6 mmol

Dosage de Cl^- libre: 1,5 mmol

La complexation de Cu^{2+} n'a pu être mise en évidence.

4.3. Avec (S)-aspartate d'éthyle

4.3.1. 1^{re} méthode Solvant: dioxane

On laisse gonfler 1,95 g (9,3 mmol Cl) de résine chlorométhylée F 65 pendant 24 h à température ambiante dans 25 ml de dioxane anhydre [53]. On ajoute ensuite 7,3 g (38,6 mmol) d'aspartate d'éthyle et on agite le mélange réactionnel pendant 24 h à 5°C. On laisse reposer pendant 5 jours à température ambiante. On agite encore pendant 5 h à 60°C puis pendant 14 h à température ambiante. Le traitement et l'hydrolyse de la résine sont décrits au § 4.1.

Quantité d'ester fixé sur la résine:

Variation de poids : 0,67 mmol

Dosage de Cl^- libre: 1,6 mmol

Cu^{2+} n'a pu être fixé qu'en traces sur la résine.

4.3.2. 2^{de} méthode Solvant: eau

La synthèse est effectuée par analogie au travail de NEAL et ROSE [54].

Dans un ballon tricol de 1 litre muni d'une agitation mécanique, d'un réfrigérant à spirale et d'un thermomètre, on prépare une solution d'aspartate de sodium par dissolution de 66,5 g (0,5 mol) d'acide aspartique dans 160 ml d'eau à environ 0°C. La solution est additionnée de 13,3 g (0,125 mol) Na_2CO_3 , 190 ml d'éthanol et 160 ml d'eau. Le mélange réactionnel est chauffé à

ébullition, puis additionné de 2,2 g (10 mmol Cl) de résine chlorométhylée F 63. Le mélange est maintenu à reflux pendant 10 h.

Préparation de la résine comme indiqué au § 4.1.

Quantité de (S)-aspartate de sodium fixé:

Variation de poids: 0,34 mmol

Il n'a pas été possible de fixer Cu^{2+} sur la résine.

4.3.3. 3^e méthode Sans solvant

A 8,7 g (41,7 mmol Cl) résine F 63 on ajoute 34 g (180 mmol) d'aspartate d'éthyle et on laisse reposer pendant 6 jours à température ambiante, en agitant de temps en temps. L'hydrolyse de la résine a été réalisée avec 100 ml NaOH 2 N sous agitation et à reflux pendant 50 h.

Quantité d'ester fixé sur la résine:

Variation de poids : 36 mmol

Dosage de Cl^- libre : 29,5 mmol

Quantité de Cu^{2+} fixé : 23,7 mmol

4.4. Essais de racémisation

Dans l'optique de l'hydrolyse, nous avons effectué quelques essais de racémisation. La rotation d'une solution d'acide (S)-aspartique (0,5 g dans 10 ml NaOH 2 N) a été mesurée en fonction du temps (la solution est chauffée à 100°C pendant 6, 12 et 36 h). Aucune variation de la rotation n'a été observée, ce qui permet d'admettre que l'aspartate d'éthyle ne racémise pas lors de l'hydrolyse dans la résine.

4.5. Avec (S)-aspartate-N-acétate d'éthyle

A 2,97 g (13,9 mmol Cl) de résine F 63 on ajoute 13,7 g (48 mmol) de (S)-aspartate-N-acétate d'éthyle et on laisse reposer pendant 10 jours à température ambiante, en agitant de temps en temps.

Quantité d'ester fixé sur la résine:

Variation de poids: 3,6 mmol

Il n'y a pratiquement pas eu de substitution.

4.6. Substitution de la résine aspartate décrite au § 4.3

On laisse gonfler 14,3 g de résine aspartate non saponifiée, préparée selon § 4.1 dans 10 ml de dioxane; on ajoute 8 g de chloroacétate d'éthyle et on laisse reposer 5 jours en agitant de temps en temps, puis on agite pendant 4 h à 80°C.

Degré de substitution:

Variation de poids : 5 mmol

Dosage de Cl⁻ libre : 3 mmol

4.6.1. Substitution par le chloroacétate de sodium en solution aqueuse

A 14 g de résine hydrolysée (hydrolyse: voir § 4.6) on ajoute 35,6 g de chloroacétate de sodium dans 60 ml H₂O. La suspension est maintenue à 90°C pendant 6 h: après chaque heure on ajoute 0,2 g (5 mmol) NaOH. La résine a été traitée selon la technique habituelle.

Le degré de substitution trop élevé du point de vue stoechiométrique peut être attribué à:

- le point isoélectrique du ligand dans le réseau n'est pas connu
- formation d'azote quaternaire
- effets d'absorption

Tableau X
Synthèses des résines aspartate avec 7 Cl selon le schéma 1, 2, 3.

Capacité du mmol	Quantité de résine sèche en g	Contenu total de chlorure mmol	Quantité d'ester en mmol	Conditions de réaction	Différence de poids mmol	Détermination Cl- mmol	Substitution rapportée à la différence de poids	Substitution rapportée à la teneur en chlorure
	1,315	8,45	40	3 jours, temp. amb.	4,72	3,32	55,6	39,8
	4,331	23,67	15	6 jours, temp. amb. agiter par intermittence	17,88	22	77,5	95
23,7	5,354	41,44	180	10 jours, temp. amb. agiter par intermittence	35,88		86,6	
19	6,543	32,03	140	10 jours, temp. amb. agiter par intermittence	27,70		86,7	
	6,3	32,3	135	10 jours, temp. amb.	50,6	46,16		

5. Essai d'introduction d'un système analogue au complexon III

5.1. Introduction

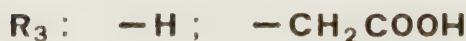
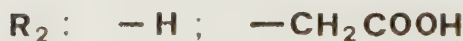
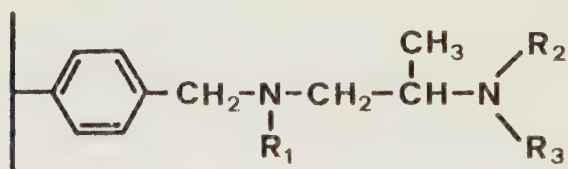
Bien que THOMAS [39] ait obtenu une résine-iminodiacéto-nitrile, nous n'avons observé aucune fixation du dinitrile en présence d'éthanol. Le gonflement partiel de la résine ainsi que la pénétration difficile de l'iminodiacéto-nitrile hydrophile dans la matrice hydrophobe peuvent être responsables de cet échec. Avec l'acide alanine-N-acétique, la fixation est de l'ordre de 5%. Un rendement plus satisfaisant est obtenu avec l'aspartate d'éthyle. Ces résultats médiocres pourraient être attribués à l'empêchement stérique des amines secondaires: ainsi le (S)-aspartate-N-acétate d'éthyle n'a pu être fixé.

Le modèle étudié devrait d'autre part remplir les conditions suivantes:

- grande stabilité des complexes métalliques en utilisant des ligands pluridentés
- le nombre d'isomères des complexes métalliques doit être le plus petit possible
- stabilité du centre de chiralité dans le ligand
- homogénéité du produit
- accessibilité des isomères optiques

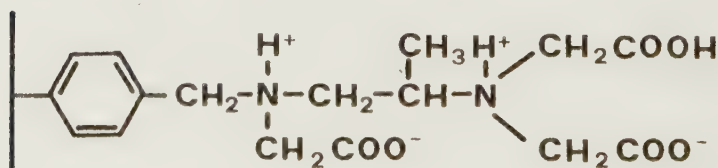
L'acide-(S)-aspartique remplit ces conditions et, de plus, la fonction amine primaire, moins encombrante, permet d'espérer un degré de fixation plus important. La synthèse nous a permis d'introduire l'acide aspartique de façon homogène dans la résine. β -Cl a été substitué par l'aspartate d'éthyle, puis saponifié. Une résine très homogène du point de vue de la fixation du ligand a ainsi été obtenue. L'avantage particulier de l'utilisation de l'ester réside dans ses fonctions simultanées de réactif, agent de gonflement et accepteur-HCl.

Des mesures ultérieures avec la résine "aspartique" ont présagé une racémisation possible du ligand porteur. Les acides α -aminés possèdent en position α un proton relativement labile, qui, lié au centre d'asymétrie, peut permettre une racémisation partielle de l'acide aminé. Il n'est malheureusement pas possible de faire apparaître cette racémisation directement. Nous reviendrons plus tard sur ce problème. Pour ces raisons, nous avons envisagé d'utiliser les dérivés de diamino-1,2 propane (pn). Les composés suivants entrent en considération:

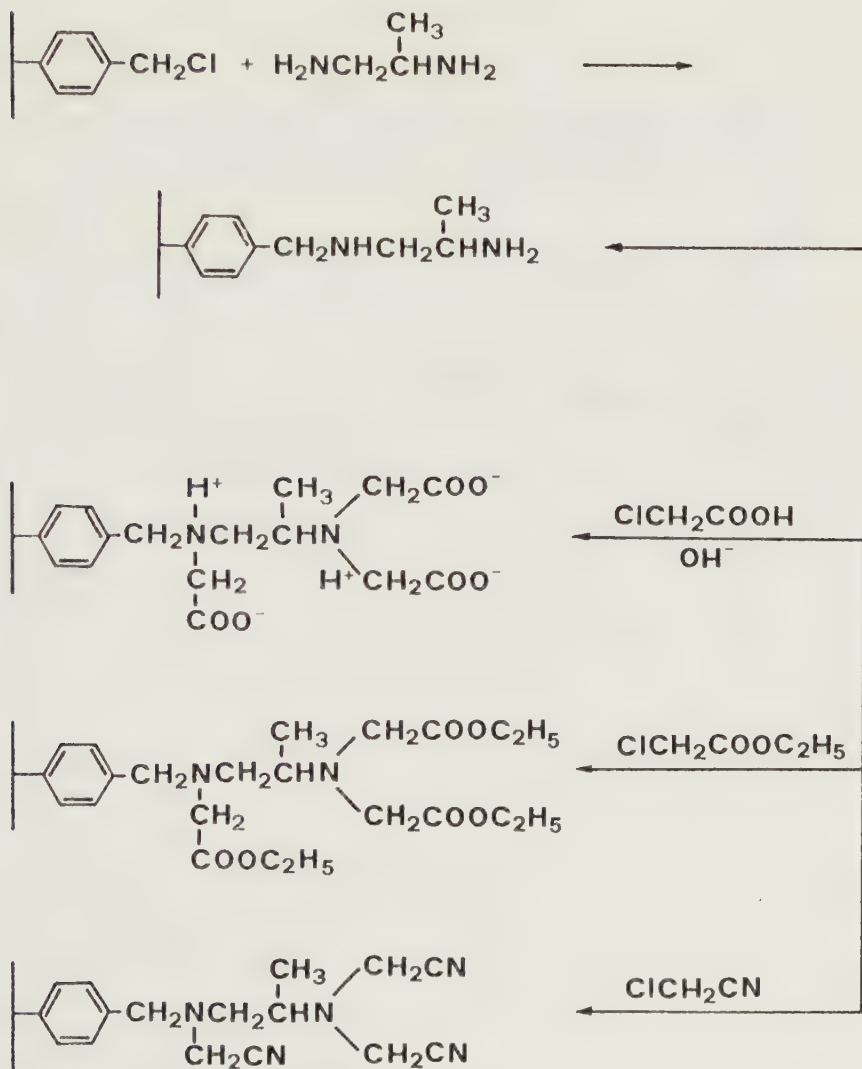


5.2. Schéma de synthèse

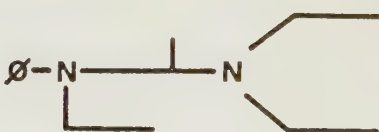
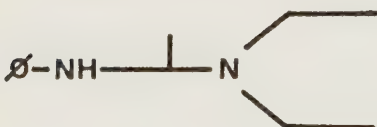
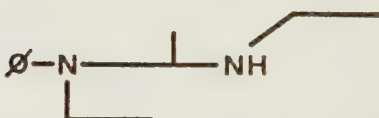
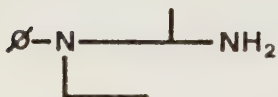
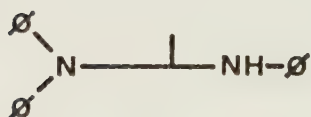
La première tâche que nous nous sommes assignés a été la synthèse du type de résine suivant:



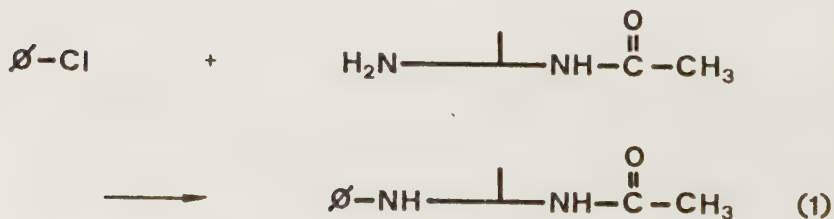
Le schéma montre les voies de synthèses primitivement envisagées :

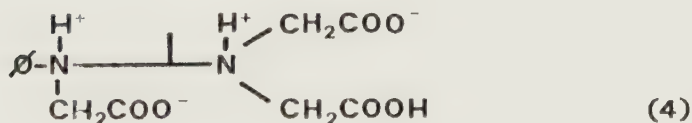
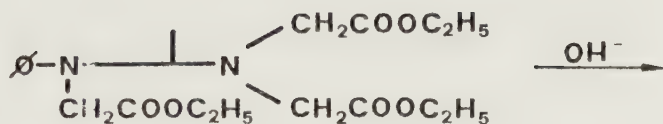


Ces méthodes ont été abandonnées par la suite, en raison du peu d'homogénéité des résines obtenues. Une telle résine présente au moins huit types de ligands différents.



L'utilisation de monoacétyl-pn [55] offre l'avantage de minimiser la formation de ponts.



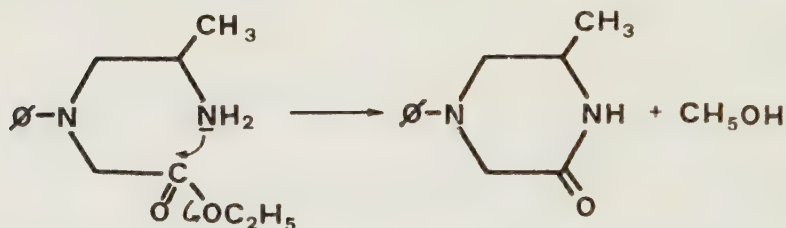


Les étapes (3) (double à triple substitution de la résine-acétyl-pn hydrolysée par le chloroacétate d'éthyle) et (4) (hydrolyse du produit formé) ne se sont pas déroulées comme prévu.

Au cours de la synthèse nous avons relevé quatre points:

1. Lors de conditions opératoire très variées, la quantité maximale de chloroacétate d'éthyle consommé est égale à la quantité de pn fixé dans la résine.
2. La résine hydrolysée ne complexe le cuivre qu'en traces.
3. L'hydrolyse de la résine selon les méthodes classiques est impossible.

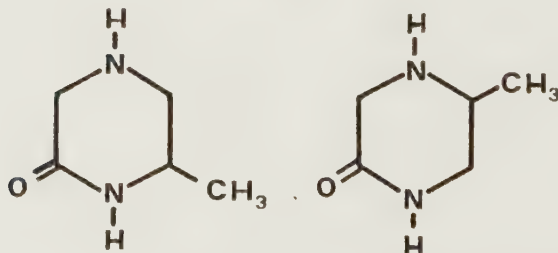
Ces observations nous ont amenés à envisager une réaction de cyclisation dans la résine pn-monosubstitué d'après le schéma suivant:



5.3. Synthèses avec (R,S) et (R)- pon

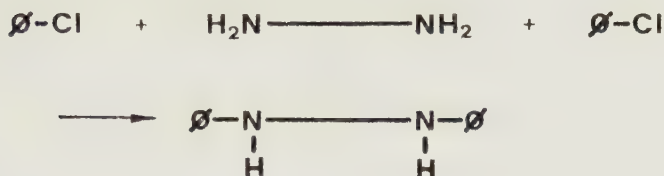
Ce modèle de cyclisation a inspiré la synthèse de pon.

ou

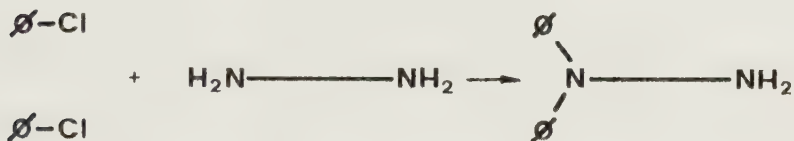


Avantages de ce composé:

- a) L'atome de chlore benzylique ne peut être substitué que par un des atomes d'azote, ce qui empêche toute réticulation du polystyrène.



- b) L'amine secondaire ne peut réagir qu'avec un groupe chlorométhylé, empêchant ainsi une double fixation sur la résine, en particulier dans les polystyrènes à fort pourcentage de chlorométhylation.



- c) La structure cyclique de la molécule laisse présager, sur la base de l'encombrement stérique, une substitution facilitée.
- d) La structure du ligand après hydrolyse est unique et déterminée.
- e) La résine est très homogène, puisque seuls deux types de molécules sont fixés: d'une part pon, dont la présence est vraisemblablement peu gênante, et d'autre part le ligand chélatant pn-monoacétate.

5.3.1. Choix d'un solvant adéquat

Les résultats négatifs enregistrés avec l'éthanol et le dioxane nous ont conduits à chercher d'autres solvants et agents de gonflement.

Les essais préliminaires nous ont permis de sélectionner les solvants suivants:

- a) diméthylformamid (DMF)
- b) diméthylsulfoxyde (DMSO)
- c) acétonitrile

Essais avec DMSO et DMF

On laisse gonfler F 63 dans DMSO et on agite à 60°C pendant 12 h. Après 6 h on ajoute un équivalent Na_2CO_3 pour neutraliser HCl formé lors de la substitution par le ligand. Pendant cette réaction, environ 11% de chlore est libéré. DMSO peut, en tant qu'oxydant, transformer le groupe chlorométhyle en groupe aldéhyde [56].

On laisse gonfler F 63 dans DMF et on agite à 100°C pendant 4 h. Une suspension d'un équivalent Na_2CO_3 dans l'éthanol est ajoutée, puis le mélange est agité à 60°C pendant 5 h. Lors de cette réaction, jusqu'à 20% de chlore est libéré. L'hydrolyse de DMF peut conduire à $(\text{CH}_3)_2\text{NH} + \text{CO}$ [57] ou $(\text{CH}_3)_2\text{NH} + \text{HCOOH}$ [58].

Les meilleurs résultats ont finalement été obtenus avec la résine humectée de dioxane et l'acétonitrile comme solvant. La substitution maximale du groupe chlorométhyle par le ligand est atteinte après environ 5 jours. On mouille la résine sèche de dioxane jusqu'à ce que le solvant ne soit plus absorbé. On ajoute alors de l'acéto-nitrile (en volume, quinze fois le poids de résine sèche).

On laisse reposer pendant 5 jours, en agitant de temps en temps, à 60°C. Nous avons renoncé à ajouter NaCO_3 . Après 4 jours, on ajoute 1/2 équivalent CH_3ONa . 5% de chlore est libéré.

5.3.2. Synthèse générale de la résine pon

On laisse gonfler 10 g de copolymère chlorométhylé, séché jusqu'à poids constant selon § 3.2.1, dans un volume 1,5 - 2,7 fois plus grand de dioxane anhydre pendant environ 2 h. A la résine, on ajoute 1,4 - 2,5 équivalents pon (selon le degré de chlorométhylation) dissous dans un volume 5 - 9 fois plus grand d'acétonitrile. Le mélange réactionnel est bien agité à 50°C, puis on laisse reposer à l'étuve à 50°C pendant 4 jours en agitant de temps en temps.

-Pour les détails, voir tableau 7 (page 66)

La résine substituée est filtrée et bien essorée. On lave lentement avec de petites portions d'eau, puis on suspend la résine deux fois dans 30 ml NH_3 2 N pendant 30 min., puis on filtre à nouveau la résine. La résine est lavée jusqu'à pH 9 environ. On laisse reposer pendant 30 min., puis on filtre et on essore bien.

La résine est lavée consciencieusement avec du méthanol, puis séchée jusqu'à poids constant comme indiqué ci-dessus. Le filtrat et les eaux de lavage sont conservés pour le dosage de Cl^- .

5.3.3. Détermination du degré de substitution

Le degré de transformation du polymère chlorométhylé est déterminé de façon analogue à la méthode décrite dans le paragraphe 3.2.1.

- a) Le degré de substitution de la résine par pon est calculé à partir de la variation du poids de la résine.
- b) Dosage gravimétrique ou potentiométrique de Cl^- libéré. Le taux de chlore détermine le degré de substitution par pon.
- c) Analyse élémentaire.

5.3.4. Essais d'hydrolyse de la résine pon humectée de dioxane dans 3 N NaOH

On laisse gonfler 0,5 g de résine pon dans 5 ml de dioxane, on ajoute 10 ml NaOH et on laisse reposer le mélange réactionnel en agitant de temps en temps. En variant les temps de réaction à différentes températures, nous avons obtenu le graphe de la fig.5 . Nous pouvons considérer qu'une hydrolyse optimale est atteinte, à température ambiante, après 5 jours.

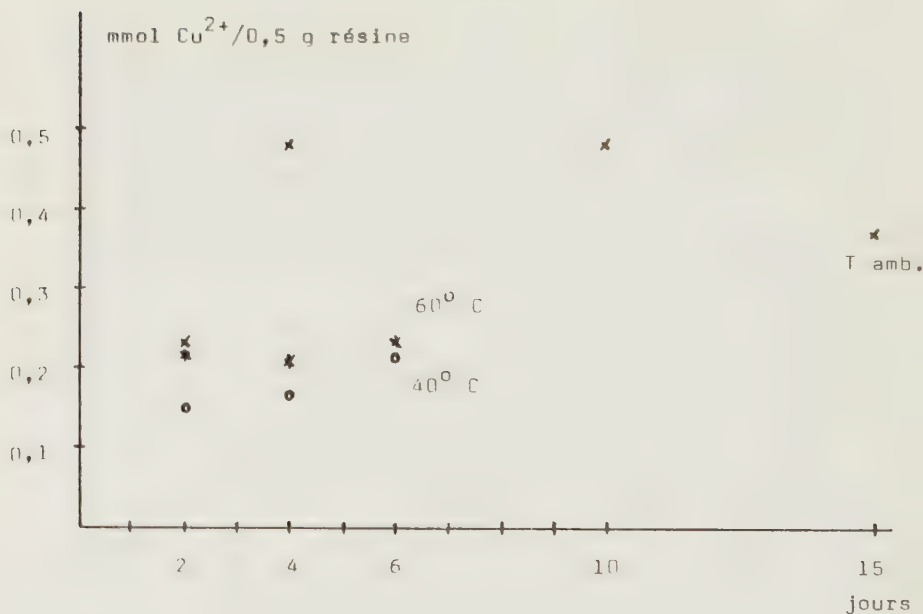


Figure 5

5.3.5. Synthèse de la résine pon - triacétate

On laisse gonfler 30 g de résine pon hydrolysé d'après § 7.4.4. (on estime que 0,015 mol pn-monoacétate sont accessibles à la substitution) dans 50 ml de dioxane. On ajoute une solution de 55 g (0,41 mol) de chloroacétate de potassium et 5 g (0,09 mol) KOH dans 100 ml d'eau. On laisse reposer la résine pendant 5 jours en agitant de temps en temps. On filtre, lave à l'eau, puis on laisse à nouveau gonfler la résine dans 25 ml dioxane en répétant l'opération une seconde fois. Après 5 jours on ajoute 5 g KOH (10,09 mol) solide et le mélange réactionnel est agité pendant 4 jours. La résine est filtrée, bien lavée puis suspendue pendant 1 h dans 200 ml HCl 2 N. La résine est filtrée, puis lavée à l'eau jusqu'à pH 4 environ. La résine est alors prête pour la détermination de sa capacité.

5.4. Essais d'hydrolyse

5.4.1. Hydrolyse avec NaOH 2 N

Une suspension de 5 g de résine pon est chauffée à reflux pendant 5 h dans 40 ml NaOH 2 N. La résine est filtrée, bien lavée à l'eau, puis suspendue dans une solution de Cu^{2+} . Le cuivre n'est pas complexé, donc l'hydrolyse ne s'est pas déroulée.

5.4.2. Hydrolyse avec d'autres réactifs

De nombreux essais d'hydrolyse ont été effectués dans des conditions variables avec des réactifs acides tels que H_2SO_4 , HCl, H_3PO_4 et HJ. Aucun essai n'a dépassé 5% d'hydrolyse.

5.4.3. Méthode générale d'hydrolyse

On laisse gonfler 5 g de résine pon dans 15 ml de dioxane pendant 1 h dans un erlenmeyer rodé. On ajoute 30 ml NaOH 4 N et on agite pendant 4 jours sur une secoueuse. La résine est filtrée, lavée à l'eau, NH_3 2 N, puis complexée avec Cu^{2+} .

L'hydrolyse représente dans la synthèse de la résine pon, l'étape la plus estreignante et la moins satisfaisante, puisque dans le meilleur des cas, le degré d'hydrolyse n'est que de 26 %. Pour pouvoir exploiter les résultats de l'analyse frontale, il est nécessaire de connaître avec précision la quantité de Cu^{2+} complexé. Cette grandeur n'est accessible qu'après élution avec HCl 1 N (ou même plus concentré). Ce lavage entraîne la cyclisation d'au moins 50 % de pn-monoacétate.

5.4.4. Méthode d'hydrolyse spécifique pour MC 16-PO-1.3 et 2.3*

On suspend 40 g MC 16-PO-1.3 dans 100 ml d'eau dans un bécher et on ajoute lentement en agitant énergiquement 35 ml H_2SO_4 conc. (env. 96 %; $d=1,84$). On maintient la température à 80-100° C pendant 1 h, sous agitation modérée; on laisse refroidir quelque peu, on essore l'acide le mieux possible et on transvase la résine dans 100 ml NH_3 conc. contenant env. 50 g de glace; on laisse reposer 15 min. puis on filtre à nouveau. La résine est transvasée dans un bécher et suspendue pendant 15 min. dans une solution Cu^{2+} 0,1 M dans NH_3 1 N.

Avec cette méthode d'hydrolyse, on obtient les mêmes résultats qu'avec la méthode 5.4.3.

Il est intéressant de constater que pon libre s'hydrolyse très facilement. En solution dans l'eau, pon s'hydrolyse presque complètement en quelques heures.

* MC : type de résine (page 38)

PO : pon optiquement actif

1.3: résine n° 1.3-denté (monoacétate).

5.5. Synthèse de la résine résine dachpon

5.5.1. Essais préliminaires

- a) Une première voie de préparation de la résine-pon, a été suivie avec le copolymère F 23. Bien que le degré de substitution par dachpon, déterminé à partir de l'analyse élémentaire, ait été de l'ordre de 80%, l'hydrolyse ultérieure selon § 7.4.4 n'a pas été concluante. Seuls 2 % de dachpon sont hydrolysés.
- b) On laisse gonfler 3 g de F 55 (12,6 mmol Cl) pendant 2 h dans 4 ml de dioxane. On ajoute une solution de 2 g (13 mmol) dachpon dans 25 ml d'éthanol, puis le mélange réactionnel est laissé, en agitant occasionnellement, pendant 4 jours à l'étuve à 60° C. Le traitement ultérieur est effectué selon § 3.2.1.

Variation de poids: 2,3 mmol dachpon/g résine

Analyse C,H,N : 1,7 mmol dachpon/g résine

La voie de synthèse b) devait présenter les avantages suivants:

- Les groupes chlorométhyles superficiels de la résine (55 % de chlorométhylation) sont plus accessibles à la substitution et l'hydrolyse ultérieure devrait être facilitée.
- Les groupes chlorométhyles non substitués par dachpon sont remplacés, après hydrolyse, par des groupes hydroxyméthyles qui ne perturbent pas les expériences effectuées mais qui facilitent l'imprégnation de la résine.

Même avec cette synthèse, il ne fut pas possible de fabriquer une résine dachpon hydrolysable, malgré d'innombrables essais d'hydrolyse. Nous n'avons pu élucider ce phénomène.

De manière générale, il n'est pas recommandé d'utiliser des agitateurs magnétiques pour la synthèse de résines parce que les baguettes magnétiques pulvérisent à la longue les grains de résine.

Résine de départ résine finale	Dioxane ml	Durée de gonflem. min	CH ₃ CN ml	Cl ⁻ total mmol	pon mmol	pon a.e.	Conditions de réaction 1)			Degré de substitution				
							Temp. amb. jours	°C	jours	Dét. Cl ⁻ mmol	Diff. poids mmol	Diff. poids %	C, H, N mmol	%
5,06 F 40 F 40-FO-1.3 *	10	10	25	16,6	39,5	2,4	6	50	3	15,8	16,3	102	16,6	100
6,07 F 40 F 40-FO-2.3	16	120	26	19,9	39,6	1,35	10	50	2	19,9	19,5	98	19,5	100
13 F 40 F 40-FO-3.3	35	30	50	42,5	37,7	2,1		50	5	40	45,6	114	42,4	100
50 F 44 FC 44-FO-4.3	100	24	155	175	232,5	1,4	3	50	3		154,6	88	151,3	86
19 F 14 F 14-FO-5.3	45	4	80	34	79	2,54	3	50	1/2		27	80		
12 DC 78 DC 78-PO-1.3	24	3	60	66,2	140	1,11	3	50	1/2	62,7	72,3	100	42	63

Tableau 7 (suite)

Synthèses des résines-ron ontinuellement actives

g Résine de départ résine finale	Dioxane ml	Durée de gonflem. min	CH ₃ CO ₂ ml	Cl ⁻ total mmol	pon mmol	pon seq.	Conditions de réaction 1)			Degré de substitution			
							Temp. amb. jours	h	jours	Dét. Cl ⁻ mmol	%	Diff. poids mmol	C, H, N mmol %
20 NC 16 NC 16-PO-1.3	30	120	60	98,1	54,3	2,3	1	1	1/6	24,5	98	26,6	21 75
72 NC 16 NC 16-PO-2.3	100	180	200	101	254	2,5	4	4	1	35,5	25	73,5	61,5 61
15 NC 16 DC 16-PO-1.3	14	180	90	88,5	220	2,5	1	1	1/5	26	97	57	64 81
10 NC 16 P 55-DE-1	10	120	50	40	26 3)	0,05	1	1	4			6,2	5,3
3 NC 16 P 55-DE-2	5	120	25 4)	12	13	1,08			4	6,2		7	6,7

* Désignation de la résine après la fixation du ligand

P 40 : type de résine

PC : pon opt actif

1.3 : résine n° 1 mononécétate (tridenté), 1.5 triacétate (pentaédrique)

1) sous agitation intermittente

2) par gravimétrie

3) dackpon

4) éthanol

Hydrolyse des résines-conjointement actives

Tableau B

Résine	Dioxane ml	Durée de gonflem. min	NaOH ml N	Hydrolyse 1) à temp. amb. jours	Capacité tot. en Cu ²⁺ d'après pon fixé trouvé mmol	Hydrolyse en %	Remarques
F 40-FO-1.3	10	30	30 4	2,7	10,6 0,94 2,75	17 ⁰	2 ^e hydrolyse
F 40-FO-2.3	20	120	30 7,5	4	20,2	26	
F 40-FO-3.3	40	60	40 4	2,5	43,2 9 14	21 32	2 ^e hydrolyse
FC 44-FO-4.3 ²	50	120 3)	100 4 4)	5	67,5 10 5,5	11,2 6	2 ^e hydrolyse
F 14-FO-5.3	65	30	100 4	5	34,2	8	
DC 78-FO-1.3	30	60	50 4	5	66 2,2	3	
MC 16-FO-1.3	30	110	60 3	6	28 2	7	
MC 16-FO-2.3	50	180	60 4	5	56 4	7	
DC 86-FO-1.3	30	120	90 3	4	38,5		Neutralisation part. avec CH ₃ COOH

Tableau 3 (suite) Hydrolyse des résines-non optiquement actives

Résine	Dioxane ml	durée de montem. min	NaOH ml N	Hydrolyse à temp. amb. jours	Capacité totale Cu ⁺ complexé d'après pon fixé mmol	Cu ⁺ complexé trouvé mmol	Hydrolyse en %	Remarques
P 55-Df-1	10	120	70 4	5	40,4 5)	traces	-	
P 55-Df-2	4	120	30 3 1)	7	12 5)	traces	-	Nombreux essais
	Eau ml		H ₂ SO ₄ ml %	heures				
MC 16-PO-1.3	100	-	35 26	1	28	2	7	voir § 5.4.4
MC 16-PO-2.3	150	-	50 26	1	56	1	7	voir § 5.4.4

1 sous agitation intermittente
2 moitié de la résine
3 A 50°C
4 peu
5 l'échantillon

III. STEREOSÉLECTIVITÉ DE COMPLEXES MÉTALLIQUES POLYMERES AVEC DES ACIDES AMINÉS ET DES AMINÉS

1. Détermination de la diastéréosélectivité des ligands racémiques dans le cas d'amines, de diamines et d'acides aminés par analyse frontale

1.1. Introduction

Lorsque la solution injectée dans la colonne contient au moins deux solutés pouvant pénétrer dans la résine, la fixation est accompagnée d'une analyse frontale dont l'effet apparaît à partir du seuil de saturation de la colonne.

Lors de l'analyse frontale d'un ligand racémique sur un support complexe optiquement actif, les possibilités suivantes peuvent se manifester:

Soit:

- Δ Δ = configurations absolues du complexe support
- R S = configuration du ligand multidenté (ligand support)
- d l = configuration du ligand uni- ou bidenté (ligand d'échange).

Possibilités de fixation:

Δ	+	l	$\rightleftharpoons$	Δl
Δ	+	d	$\rightleftharpoons$	Δd
Δ	+	l	$\rightleftharpoons$	Δl
Δ	+	d	$\rightleftharpoons$	Δd

Si la configuration du complexe support est entièrement déterminée par la structure du ligand [59] seules les deux formes suivantes entrent encore en considération:



L'analyse frontale est la technique la plus simple et la plus adéquate pour étudier les résines. Elle fournit des résultats indépendants de la préparation de la colonne et d'autres paramètres. La diastéréosélectivité peut être définie comme étant le rapport $K_{(R)}/K_{(S)}$ où $K_{(R)}$ et $K_{(S)}$ représentent les constantes de stabilité des deux énantiomères. L'expression $-RT \ln x$ donne directement la différence de l'énergie libre des deux formes diastéréomères.

1.2. Techniques d'analyses

Le schéma de l'appareillage utilisé pour nos analyses frontales et chromatographies est donné dans la fig. 6.

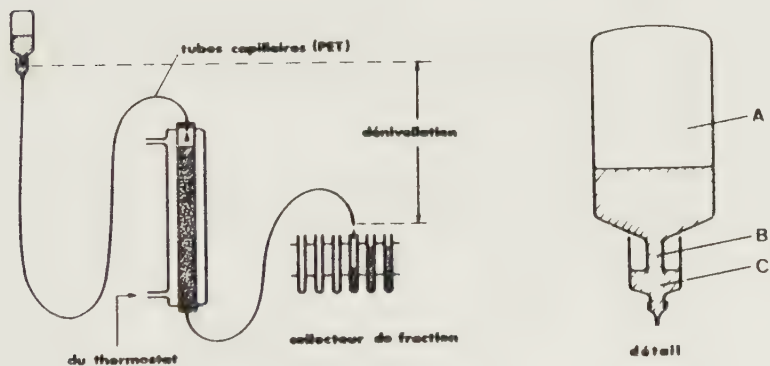


Figure 6

La partie droite de la fig. 6 donne le détail du dispositif destiné à assurer un niveau constant. L'éluant ou la solution sont introduits dans l'ampoule (A) que l'on place

ensuite, ouverture dirigée vers le bas, dans le récipient (C). Le diamètre du tube (B) doit être suffisamment grand pour que des bulles d'air puissent entrer et que simultanément le liquide puisse s'écouler de l'ampoule. L'écoulement de la solution se poursuit jusqu'à ce que le niveau dans le récipient (C) atteigne le bas du tube (B). On peut ainsi très facilement maintenir le niveau constant à 1 ou 2 mm près. L'ensemble du dispositif est fixé sur un support et peut être déplacé verticalement. Un tube capillaire le relie au sommet de la colonne. De celle-ci, un autre tube capillaire conduit la solution effluente au collecteur de fraction.

L'éluat a été recueilli par fractions de 3, 5 et 7 ml. Les concentrations ont été déterminées par titrage acidimétrique et pour les composés portant un cycle aromatique, par mesure de l'absorption de chacune des fractions à 275 nm.

A titre d'exemple, examinons dans le détail une analyse frontale d'une amine aliphatique: diamino-1,2 cyclohexane racémique.

1.3. Analyse frontale de (R,S)-diamino-1,2 cyclohexane

Caractéristiques de la colonne:

diamètre	:	20 mm
hauteur	:	totale 30 cm couche de résine chargée en Ni^{2+} : 19 cm
volume de la couche	:	60 ml
résine	:	FC 44-PD-4.5
capacité	:	env. 10 mmol
solution	:	(R,S)-dach 0,098 M
température	:	ambiante
débit	:	env. 30 ml/h

On suspend la résine FC 44 - PO-4,5 dans une solution de NiSO_4 en excès, puis on laisse reposer une heure en agitant de temps en temps. La résine est chargée sur la colonne puis lavée avec 100 ml d'eau suivis de CaCl_2 1 M jusqu'à disparition de Ni^{2+} des lavages. Le rôle de Ca^{2+} *(page 67) est d'éliminer Ni^{2+} fixé électrostatiquement sur la résine. La résine est lavée une fois encore avec environ 200 ml d'eau. La colonne est alors prête pour l'analyse frontale. La solution de dach est introduite puis passée à travers la colonne à une vitesse d'environ 30 ml / h. L'éluat est recueilli en fractions de 7 ml. L'enrichissement dans chaque fraction d'un énantiomère est déterminé en mesurant le pouvoir rotatoire; la concentration totale en amine est déterminée par titrage acidimétrique. L'analyse frontale est interrompue lorsque les fractions ne montrent plus d'activité optique: La colonne est alors en équilibre avec la solution introduite. L'équilibre est atteint aux alentours de la fraction 54. L'énantiomère enrichi sur la colonne est libéré par élution avec NH_3 2 N.

Le tableau 9 résume les mesures effectuées sur les fractions.

Symboles:

- α_{578} : rotation optique de la solution à 578 nm
- α_{365} : rotation optique à 365 nm
- c_s : concentration de dach en mol / l
(par titrage avec HCl 0,1 N)
- c_{act} : concentration de la forme optiquement active
de dach (calculé à partir de la rotation optique)
- $\%_{act}$: activation en % = $\frac{100 c_{act}}{c_s}$

Les pouvoirs rotatoires sont mesurés à deux longueurs d'ondes (578 nm et 365 nm) puisque dach, comme la plupart des composés étudiés, présente une rotation élevée à 365 nm. La précision des résultats est ainsi améliorée, particulièrement dans le cas de rotations faibles. La sensibilité du polarimètre est de $\pm 0,002^\circ$.

Les valeurs du tableau 9 sont représentées graphiquement dans la figure 7 (page 77).

L'enrichissement d'un isomère dans le front de l'analyse permet de déterminer la différence d'affinité et la sélectivité entre les isomères. La quantité de métal complexé sur la colonne doit être déterminée pour calculer le rapport $K_{(R)}/K_{(S)}$. Cette détermination est effectuée par complexométrie. Pour les calculs, en première approximation, nous avons introduit la capacité totale de la résine. Comme la totalité des ions métalliques complexés n'est pas accessible à l'échange de ligands, les valeurs x du tableau 9 peuvent être considérées comme limites inférieures de la diastéréosélectivité.

1.3.1. Méthode générale de calcul de l'enrichissement

Le calcul de l'enrichissement repose sur la définition de la rotation spécifique:

$$[\alpha]_D = \frac{\alpha}{c \cdot l} \quad (1)$$

$[\alpha]_D$ = rotation spécifique

α = rotation mesurée [$^{\circ}$ arc]

c = concentration de la solution [g/ml]

l = trajet du rayon lumineux dans la solution [dm]

dans notre cas $c = c_{act}$

de (1):

$$c_{act} = \frac{\alpha}{[\alpha] l} \quad [g/ml]$$

comme dans nos mesures l vaut toujours 1 dm :

$$c_{act} = \frac{\alpha}{[\alpha]} \quad [g/ml]$$

ou

$$c_{act} = \frac{1000 \alpha}{[\alpha] PM} \quad [mol/l]$$

PM = poids moléculaire

* Le complexe matriciel du ligand pentadenté est anionique. Un cation supplémentaire est nécessaire pour que soit préservée l'électroneutralité dans la résine.

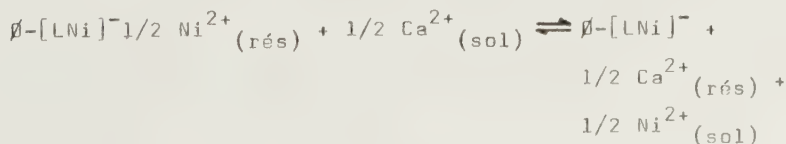


Tableau 9 Analyse frontale de (R,S)-diamino-
1,2 cyclohexane

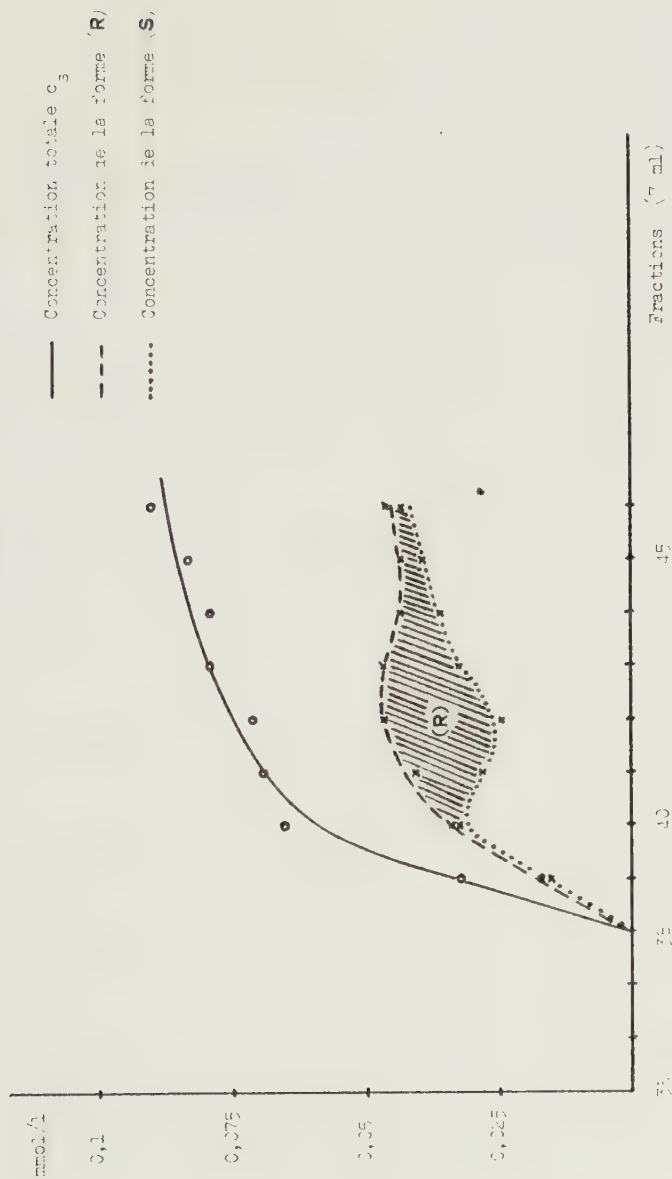
Solution 0,098 M Débit: 30 ml / h
Volume d'éluat par fraction: 7 ml
Température: ambiante, non thermostatisé

Fraction	α_{578}	α_{365}	c_s mol/l	c_{act}	% _{act}
39	- 0,001	- 0,003	0,032	0,0003	0,94
40	- 0,005	- 0,010	0,065	0,0009	1,38
41	- 0,048	- 0,127	0,069	0,0119	17,25
42	- 0,093	- 0,234	0,071	0,0219	30,85
43	- 0,059	- 0,145	0,079	0,0136	17,22
44	- 0,032	- 0,080	0,079	0,0075	9,49
45	- 0,019	- 0,045	0,083	0,0042	5,06
46	- 0,013	- 0,030	0,090	0,0028	3,11
47	- 0,010	- 0,021			
48	- 0,006	- 0,015			
49	- 0,003	- 0,011			
50	- 0,003	- 0,008			
51	- 0,003	- 0,007			
52	- 0,003	- 0,007			
53	- 0,003	- 0,005			
54	- 0,002	- 0,005			
55	- 0,002	- 0,003			
56	- 0,002	- 0,006			
57	- 0,001	- 0,003			
1	- 0,001	- 0,004			
5	- 0,004	- 0,008			
7	- 0,005	- 0,013			
8	+ 0,008	+ 0,015			
9	+ 0,035	+ 0,082			
10	+ 0,035	+ 0,082			
11	+ 0,025	+ 0,055			
12	+ 0,022	+ 0,048			
13	+ 0,017	+ 0,040			
14	+ 0,016	+ 0,036			
15	+ 0,016	+ 0,034			
20	+ 0,008	+ 0,014			
25	+ 0,004	+ 0,003			
30	+ 0,006	+ 0,013			
40	+ 0,005	+ 0,007			

Figure 2

Analyse frontale de (R,S)-diurino-1,2 cyclohexane

Résine: PC 40-FO-1; marquée en m^{-1}



1.4. Analyses frontales avec F 63-A0-1.3 et F 63-AS0-2.4 ¹⁾

Cette chromatographie de dach, présentée de façon détaillée au § 1.3, constitue un exemple typique d'analyse frontale. Dans ce paragraphe, les résultats de diverses analyses frontales seront présentés sous forme condensée.

1.4.1. Analyse frontale avec (R,S)- α -phényléthylamine (pea)

Description de la colonne:

hauteur	:	25 cm
diamètre	:	15 mm
résine	:	F 63-A0-1.3 chargé en Cu^{2+} et Ni^{2+}
capacité	:	cas a) 19,6 mmol Cu^{2+}
		cas b) 12 mmol Cu^{2+}
		cas c) 6,5 mmol Cu^{2+}
		cas d) 19 mmol Cu^{2+}
		cas e) 7,5 mmol Cu^{2+}
solution	:	(R,S)-pea 0,1 N
température	:	ambiante
débit	:	très variable (colonne bouchée)

La résine hydrolysée F 63-A0-1.3 est chargée en Cu^{2+} , par passage, dans la colonne, d'une solution CuCl_2 0,1 N dans NH_3 1 N puis lavée à l'eau jusqu'à pH=8 de l'éluat. L'analyse frontale est effectuée avec une solution pea 0,1 M, comme décrit dans le paragraphe 1.3. Les résultats sont résumés dans le tableau 10.

L'analyse frontale avec F 63-AS0-2.4 ne montre pas d'enrichissement.

- 1) F 63-A0-1.3 résine synthétisée selon 3^e méthode § 4.3.3.
F 63-AS0-2.4 résine synthétisée selon § 4.6.

Tableau 10

Analyse frontale de (3,5)- α -Phényléthylamine avec la résine P 67-AO-1.3

Métal M^{2+}	Capacité totale N^{2+} (mmol)	β	nombre de fractions enrichies	1) Σa_{365}	Enrichisse- ment α (mmol)	Enrichissement Capacité en N^{2+}	$\frac{K_3}{R}$
Cu^{2+}	12,6	100	40	+ 0,762	0,491	$2,51 \times 10^{-2}$	1,051
Cu^{2+}	12	60	12	+ 0,333	0,211	$1,78 \times 10^{-2}$	1,036
Cu^{2+}	5,4	41	13	+ 0,077	0,050	$0,20 \times 10^{-3}$	1,012
Cu^{2+}	7,9	40	8	+ 0,107	0,069	$3,73 \times 10^{-3}$	1,010
Cu^{2+}	6,1	33	6	+ 0,033	0,021	$3,23 \times 10^{-3}$	1,006
Ni^{2+}	2,10	100	37	- 0,115	0,074	$3,3 \times 10^{-3}$	0,992
Ni^{2+}	7,5	38	11	- 0,036	0,023	$3,07 \times 10^{-3}$	0,994

1) Σa par rapport à un volume de 6 ml2) calculé avec $[a]_{365} = + 77^\circ$ dans H_2O

1.5. Discussion

En considérant que les enrichissements relatifs sont fonctions de c_M , on peut établir qu'ils diminuent lorsque la concentration totale décroît. Cette observation indique que la formation de complexe dans la résine est incomplète et diminue parallèlement à la concentration en métal. Le rapport K_R/K_S doit donc être considéré comme valeur de sélectivité apparente puisqu'il correspond à une limite inférieure pour une quantité de métal donnée.

L'inversion de stéréosélectivité entre les métaux Cu^{2+} et Ni^{2+} est remarquable. Une interprétation possible de cette inversion est que la fixation des ligands dans les deux complexes est différente (cis-N ou trans-N). Par analogie avec plusieurs exemples connus [60], la structure trans-N serait privilégiée dans le complexe de Cu^{2+} (fig.8).

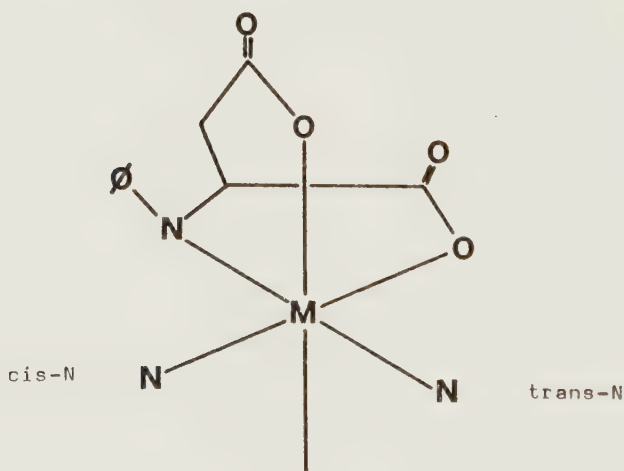


Figure 8

La faible activation observée pour le complexe de Ni^{2+} pourrait être due à la faible stabilité de ce complexe.

L'étalement du front de l'analyse est moins prononcé lorsque la concentration en métal diminue. La vitesse d'échange des ligands dépend vraisemblablement fortement du degré de saturation de la résine. Cette observation pourrait être reliée au fait que plus les positions de coordination sont situées au centre de la résine, moins elles sont accessibles.

Les tentatives, décrites dans la littérature, de mise en évidence d'une stéréosélectivité avec asp ont toujours été vaines [61].

1.6. Détermination de l'enrichissement optique de divers acides aminés sur différentes résines pon par analyse frontale

1.6.1. Analyse frontale de phe sur F 40 - P0-1.3

Les premières analyses frontales avec la résine F 40-P0-1.3 ont permis d'enregistrer des résultats encourageants.

Fraction (3 ml)	578	<u>Tableau 11</u>
4	0,000	Analyse frontale de phe
5	0,070	
6	0,127	
7	0,116	
8	0,070	
9	0,041	
10	0,018	
11	0,010	
12	0,006	
13	0,004	
14	0,002	
15	0,000	

La réaction de cyclisation de pn-monoacétate mentionnée à la page 47, qui se produit lors du lavage du cuivre, a constitué un obstacle important dans l'étude de la résine. Pour éviter cette réaction, l'amine primaire a été substituée par un ou deux groupes acétyle. Comme nous le verrons par la suite, ce ligand tetra- ou pentadenté conviendra particulièrement bien à l'étude des amines et des diamines. Il sera par contre beaucoup moins bien adapté à l'étude de phe et, semble-t-il, des acides aminés en général. Ainsi, nous avons tenté à nouveau de préparer une résine du type F 40-P0-1.3, c'est-à-dire F 40-P0-3.3 et d'autres. Pour des raisons obscures et malgré l'utilisation des mêmes produits de départ et l'application des mêmes techniques de synthèse, il n'a pas été possible de reproduire les propriétés de F 40-P0-1.3.

Les nombreux essais effectués nous ont permis de trouver en MC 16 une résine dont les propriétés sont similaires à celles de la première résine pon.

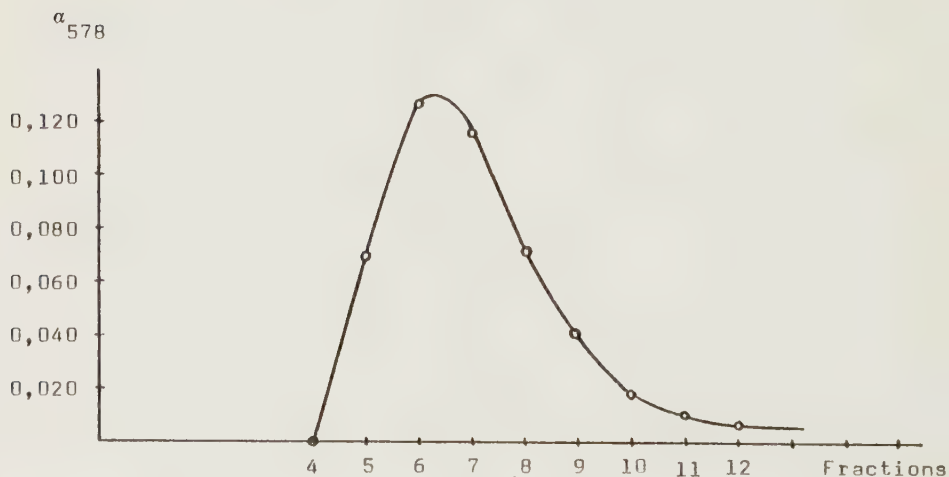


Figure 9 Analyse frontale de phe sur F 40-P0-1.3 chargée en Cu^{2+}

1.6.2. Analyses frontales de divers acides aminés et amines sur différents types de résines

Le tableau 12 résume les résultats de toutes les analyses frontales effectuées avec les différentes résines. Le tableau 13 groupe les acides aminés et les tableaux 14 et 15 les amines.

Bien que les résultats ne puissent être comparés directement, nous pouvons, en ce qui concerne la stéréosélectivité, en déduire la série suivante:

phe > leu > val ~ i-leu ~ acide aminobutyrique
> n-val ~ n-leu ~ met > ser ~ ala.

Cette série est en bon accord avec les résultats trouvés avec d'autres systèmes et confirme l'influence stérique des groupes voisins du centre d'asymétrie. La valeur élevée trouvée pour phe est quelque peu surprenante. Elle pourrait toutefois découler de la grande affinité du cycle aromatique pour la résine polystyrène. La phényléthylamine (pea) constitue, dans le groupe des amines, un cas analogue. Pour ce composé, Vonderschmitt et coll. ont déterminé une constante de sélectivité (1,70) plus élevée sur une résine polystyrène chargée avec $[Cu(-)PDTA]^{2-}$, que pour le même système en solution (1,25) [37].

Tableau 12 Analyses frontales

Résine quantité de résine	Capacité M^{2+} en mmol	(R,S)-acide aminé molarité de la solution	Isomère optique c solvant [α] _D ²⁰ ₅₄₆	Enrichissement mg mmol	$\frac{\alpha_R}{\alpha_S} = x$
F 40-FO-1.3 6,4 g	Cu ²⁺ 0,24	phe 0,08	S-(-) H ₂ O -39,5 ± 1°	36,7 0,222	1,61
2 ^e essais				40,2 0,243	1,69
F 40-FO-1.3 6,4 g	Cu ²⁺ 2,75	phe 0,08		93,7 0,567	1,52
F 40-FO-1.3 6,4 g	Cu ²⁺ 1,5	ala 0,1	R-(-) 5 N HCl -17,5 ± 1°	--	1
F 40-FO-1.3 6,4 g	Cu ²⁺ 1,5	leu 0,05	R-(-) 5 N HCl -15,7 ± 1°	11,7 0,317	0,65

* Antipode enrichi dans l'éluat

Tableau 12 (suite)

Résine	Capacité N^{+} en mmol	(R,S)-acide aminé molarité de la solution	Isonbre optique $[\alpha]_{D}^{20}$ solvant C_{100}	Enrichissement $\% \pm$	$\frac{K_R}{K_S} = x$
P 40-PC-1-2,3 14 g	Cu^{2+} 1	pro 0,1	R-(+) H_2O $+100 \pm 20$	11,7 0,128	0,77
P 40-PC-1-2,3 14 g	Cu^{2+} 9,4	ala 0,5		--	1
P 40-PC-1-2,3 14 g	Cu^{2+} 3	val 0,1	S-(+) 5 5 N HCl $+30,3 \pm 0,5$	98 0,84	1,21
P 40-PC-1-2,3 14 g	Cu^{2+} 3	met 0,1	S-(+) 5 5 N HCl $+28,3 \pm 0,5$	55,5 0,37	1,02
P 40-PC-1-2,3 14 g	Cu^{2+} 3	ser 0,1	S-(+) 5 5 N HCl $+16,5 \pm 10$	--	1

Tableau 12 (suite)

Résine	Capacité N^{2+} en mmol	(R,S)-acide aminé molarité de la solution	Isomère optique c solvant [α] _D ²⁰ 15,46 365	Enrichissement mg mmol	$\frac{K_R}{K_S} = x$
F 40-FO-1+2.5 14 g	Cu ²⁺ 5,5	phe 0,05		39 0,236	1,09
F 40-FO-1+2.5 14 g	Cu ²⁺ 5,5	pn 0,12	R-(-) pn.2 HCl H ₂ O 0,5 -5,0°	Faible rotation	-
F 40-FO-1+2.5 14 g	Cu ²⁺ 5	pea 0,1	R-(+) H ₂ O 4 +77°	176 1,15	0,72
FO 44-FO-4.5 34 g	Cu ²⁺ 5	pea 0,33		150 1,24	0,73
FO 44-FO-4.3 34 g	Cu ²⁺ 5	ala 0,1		6 0,067	0,98
F 40-FO-1+2.5 14 g	Cu ²⁺ 5,5	lys 0,1	S-(+) 2 6 HCl +30,0±0,5°	formations de precipités jaunes	-

Tableau 12 (suite)

résine quantité de résine	Capacité Cu^{2+} en mmol	(3,3)-acide aminé molarité de la solution	Isomère optique c solvant $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ °/g	Enrichissement mg mmol	$\frac{K_R}{F_S} = x$
PC 44-PO-4,3 34 g	Cu^{2+} 10	pce 0,1		27,5 0,100	1,03
PC 44-PO-4,3 34 g	Cu^{2+} 2	ala 0,1		11,2 0,13	0,97
P 40-PO-3,3 16 g	Cu^{2+} 3,3	val 0,1		78,3 0,67	1,10
PC 44-PO-4,3 17 g	Cu^{2+} 10	but 0,1	S-(+) 4,8 +25,2 6 N HCl	60 0,66	1,13
P 40-PO-3,3 16 g	Cu^{2+} 2	norval 0,1	S-(+) 10 20% HCl +20,2°	42 0,30	1,08
P 40-PO-2-2,2 14 g	Cu^{2+} 5	asp 0,05	S-(+) 5 5 N HCl +30,0±°	-- --	1

Tableau 12 (suite)

Resine quantité de résine	Capacité M^{2+} en mmol	(R,S)-acide aminé molarité de la solution	Isomère optique c [α] _D ²⁰ [α] _D ²⁰ ₅₄₆	Enrichissement mg mmol	$\frac{K_R}{K_S} = x$
PC 44-PO-4.3 17 g	Cu ²⁺ 8	α -phénylglycine 0,1	S-(+) 1 1 N HCl $+185 \pm 2^0$	66 0,44	1,12
PC 44-PO-4.5 34 g	Cu ²⁺ 10	hist 0,1	S-(-) 5 $-46,0 \pm 1^0$ H ₂ O	élution de cuivre	
P 40-PO-3.3 16 g	Cu ²⁺ 10	leu 0,06		33 0,26	0,95
PC 44-PO-4.3 17 g	Cu ²⁺ 10	norleu 0,06	S-(+) 4,25 6 N HCl $+28 \pm 1^0$	43 0,37	1,07
PC 44-PO-4.3 34 g	Cu ²⁺ 11	pro 0,1		50 0,481	0,92
P 40-PO-3.3 16 g	Cu ²⁺ 10	phe 0,08		113,7 0,62	1,14

Tableau 12 (suite).

Résine quantité de résine	Capacité meq^{2+} en mmol	'R,S'-acide aminé resp. amine solubilité de la solution	Isomère optique C -20 -5,2 -5,2*	Enrichissement mg mmol	$\frac{K_R}{K_S} = x$
PC 40-PO-3.3 16 g	Ca^{2+} 0,2	phe 0,08		25,5 0,114	1,44
PC 44-PO-4.5 34 g	Ni^{2+} 10	pin 0,1	R,R'- pin-HCl 0,6 -5,0 -5,0	36 0,35	0,33
PC 44-PO-4.5 34 g	Ni^{2+} 3,8	pea 0,1		252 1,32	0,24
PC 41-PO-4.5 34 g	Ni^{2+} 3	bach 0,1	R,R'- bach-HCl 0,46 -17,0 -17,0*	36 0,26	0,83
PC 41-PO-4.3 26 g	Cu^{2+} 1,7	phe 0,08		46 0,28	1,24
PC 41-PO-4.3 22 g	Cu^{2+} 2	phe 0,08		43 0,26	1,30

Tableau 12 (suite)

Résine quantité de résine	Capacité N^{2+} en mmol	(R,S)-acide aminé resp. amine molarité de la solution	Isomère optique α solvant [α] _D ²⁰ ₅₄₆ *	Enrichissement mg	$\frac{K_R}{K_S} = x$
PC 44-FO-4.3 31 g	Cu^{2+} 0	phe 0,08		130,3 0,8	1,31
DC 78-FO-1.3 12 g	Cu^{2+} 2,2	phe 0,08		06,5 0,4	1,44
MC 16-FO-1.7 22 g	Cu^{2+} 2	phe 0,08		81,5 0,49	1,65
MC 16-FO-1.3 22 g	Cu^{2+} 1	val 0,1		11,1 0,09	1,2
MC 16-FO-2.3 40 g	Cu^{2+} 4	phe 0,08		166 1	1,7
PC 44-FO-4.5 34 g	Ni^{2+} 10	amino-2-butane 0,1	R-(-) ? H_2O * -1,86° _D ²⁰	3c 0,5	0,9

Tableaux 14 + 15

amine	résine	M ²⁺	x
sec ba*	FC 44-P0-4.5	Ni ²⁺	0,9
pea	F 34-P0-1+2.5	Cu ²⁺	0,72
pea	FC 44-P0-4.5	Cu ²⁺	0,73
pea	FC 44-P0-4.5	Ni ²⁺	0,64
pn	FC 44-P0-4.5	Ni ²⁺	0,93
dach	FC 44-P0-4.5	Ni ²⁺	0,83

amine	résine: chargée en Ni ²⁺ x	résine: chargée en Cu ²⁺ x
sec ba	0,9	non exécuté
pea	0,64	0,72
pn	0,93	élution Cu ²⁺
dach	0,83	élution Cu ²⁺

* sec ba = 2-aminobutane

2. Chromatographies

2.1. Chromatographie par élution de (R,S)-phenylalanine

Les chromatographies sont effectuées avec le même dispositif que les analyses frontales.

Description de la colonne utilisée:

diamètre	:	15 mm
hauteur	:	totale 30 cm couche résine chargée en Cu^{2+} : 21 cm
volume de la couche	:	40 ml
résine	:	F 40-P0-1+2.5
capacité	:	env. 5,5 mmol
éluant	:	H_2O
température	:	ambiante, non thermostatisé
débit	:	9 ml/h
fractions	:	6 ml

Description de l'expérience:

La résine (dans la colonne) est lavée avec 200 ml CH_3COOH 2 N, 50 ml d'eau et finalement avec 200 ml NH_3 0,05 N.

La colonne est prête pour la chromatographie.

On dissout 39,6 mg (0,24 mmol) (R,S)-phe dans 3 ml d'eau, puis on introduit cette solution à l'aide d'une pipette au sommet de la colonne. On laisse pénétrer lentement la solution dans la résine, puis on introduit l'éluant. La vitesse d'élution est réglée et l'éluat est recueilli par un collecteur de fractions.

Tableau 16 Déroulement de la chromatographie

Eluant: eau

Débit: 9 ml/h

Volume par fraction: 6 ml

Temp.amb., non thermostatisé

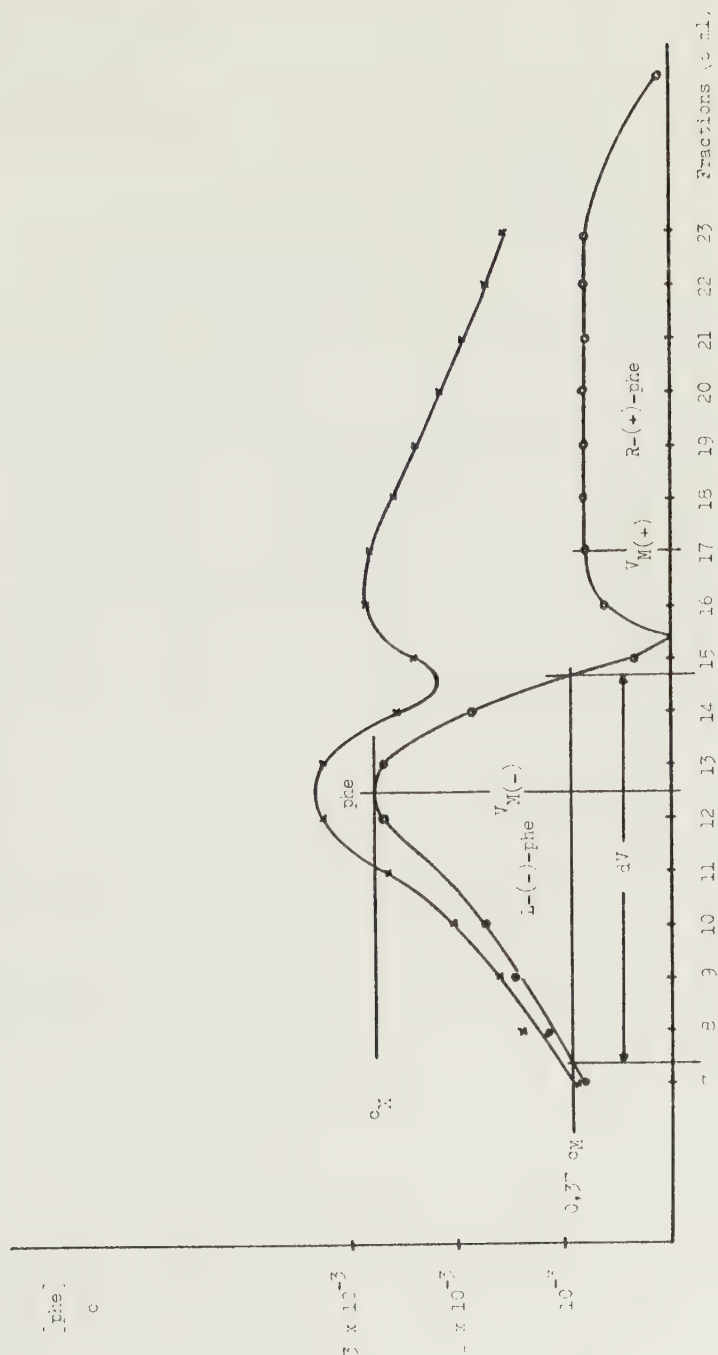
Fraction	α_{578}	α_{365}	c $\times 10^{-3}$	c_{act} $\times 10^{-3}$	% act
7	-0,005	-0,012	0,88	0,8	90,9
8	-0,007	-0,019	1,4	1,23	88
9	-0,008	-0,022	1,6	1,42	88,7
10	-0,010	-0,027	2,04	1,76	86,2
11	-0,013	-0,035	2,64	2,27	86
12	-0,016	-0,042	3,26	2,74	84
13	-0,016	-0,042	3,26	2,74	84
14	-0,011	-0,028	2,56	1,84	72
15	-0,002	-0,004	2,46	0,34	14
16	+0,003	+0,008	2,82	0,64	22,7
17	+0,004	+0,012	2,8	0,8	29
18	+0,004	+0,012	2,6	0,8	30,8
19	+0,005	+0,012	2,4	0,8	33,3
20	+0,004	+0,012	2,16	0,8	37
21	+0,004	+0,012	1,96	0,8	40,8
22	+0,004	+0,011	1,74	0,75	43
26	0,000	+0,002			

Avant la mesure de la rotation, on ajoute à chaque fraction 1 ml tampon acétate 1 N (pH 4,8) pour obtenir une rotation maximale.

Figure 10

Chromatographie sur colonne de 3,5'-oxyphénylamine

Résine: μ 40 FC-1-2,7, chargée en Cl^-



Détermination de l'enrichissement total:

Les fractions 7-15 sont concentrées à 25 ml, puis la solution est amenée à pH 4,8.

Rotation mesurée:

$$\begin{array}{cc} \alpha_{365} & \alpha_{578} \\ -0,059 & -0,023 \end{array}$$

D'après la relation $g = \frac{\alpha \times ml}{[\alpha]}$, 25 ml contiennent

$$16,2 \text{ mg (S)-(-)phe.} \quad [\alpha]_{578}^{20} \text{ phe} = 35,6^0 \text{ (0,1 N; H}_2\text{O)}$$

En introduisant 39,6 mg (R,S)-phe dans la colonne, 19,8 mg de la forme R ou S correspondent à 100%.

Enrichissement total phe: 81,8%

Le tableau 16 montre que la forme (R)-(+) est mieux retenue que la forme (S)-(-).

La courbe d'élution permet encore de déterminer:

- La caractéristique de la colonne
- La différence de stabilité des deux complexes diastéréomères.

La largeur de la bande d'élution permet de calculer le nombre de plateaux théoriques N selon la relation:

$$N = 8 \left(\frac{V_M}{dV} \right)^2$$

où

V_M = volume d'élution jusqu'au maximum de la bande

$$dV = 0,37 \text{ c}_M$$

ainsi que la hauteur du plateau théorique équivalent h (H.P.T.E.)

$$h = \frac{L}{N}$$

L = longueur de la colonne réelle

$N = 30$

On obtient ainsi une hauteur de plateau d'environ 7,3 mm.

b) Différence de stabilité des complexes diastéréomères:

$$\frac{K_R}{K_S} = \frac{V_{R(R)}}{V_{R(S)}} = \frac{V_{M(R)} - V_i}{V_{M(S)} - V_i}$$

où V_i désigne le volume interstitiel.

On obtient ainsi pour phe une valeur de 1,45. La différence de stabilité des deux formes vaut donc 0,192 kcal/mol.

Elution avec NH_3 0,5-0,05 N : l'enrichissement total varie de 40% à 65%.

Bien que les valeurs $K_{(R)}/K_{(S)}$ obtenues par analyse frontale de phe sur la résine pn-monoacétate étaient plus élevées que sur la résine pn di- respectivement triacétate, cette première résine ne s'est pas prêtée aux chromatographies mentionnées ci-dessus.

La proportion de phe par rapport à la capacité totale est de 3,6 %.

2.2. Développement par déplacement

2.2.1. Déplacement de (R,S)-valine par l'ammoniaque

Colonne : voir § 2.1

couche résine chargée en Cu^{2+} : 21 cm

volume de la couche : 40 ml

résine : F 40-P0-1+2.3
(14 g de résine sèche)

capacité : 8,5 mmol

quantité de (R,S)-valine : 246 mg (2,1 mmol)

solution de développement : NH_3 0,1 N

fractions : 5 ml

débit : 8 ml/h

Préparation de la colonne, voir § 2.1.

Tableau 17

Fraction	α_{365}	α_{546}
8	+0,155	+0,045
9	+0,209	+0,062
10	+0,179	+0,052
11	+0,124	+0,034
12	+0,059	+0,019
13	+0,028	+0,009
14	+0,007	+0,002
15	-0,004	0,000
16	-0,013	-0,004
17	-0,016	-0,006
18	-0,022	-0,007
19	-0,023	-0,007
20	-0,025	-0,008

Les rotations ont été mesurées en HCl 1,2 N

Résultats:

Rotation spécifique de (S)-valine:

$$[\alpha]_{546}^{20} = +32,3^0 \quad (c=5 \text{ dans HCl } 5 \text{ N})$$

(R,S)-valine engagé : 246 mg (2,1 mmol)

123 mg (S)-valine correspondent à 100%

(S)-valine enrichi : 42 mg

L'enrichissement total est de 34%.

La proportion de valine par rapport à la capacité totale est de 25%!

2.2.2. Déplacement de (R,S)-valine par la glycine

Colonne et résine : voir § 2.1

quantité de (R,S)-valine : 351 mg (3 mmol)

solution de développement : glycine 0,1 M

fractions : 3 ml

débit : 6 ml/h

Préparation de la colonne, voir § 2.1.

Déroulement du déplacement, voir tableau 18 (page 101)

Résultats:

(R,S)-valine engagé : 351 mg (3 mmol)

175,5 mg (S)-valine correspondent à 100%

(S)-valine enrichi : 120 mg

L'enrichissement total est de 68%.

La proportion de valine par rapport à la capacité totale est de 35%!

Tableau 18

Fraction	α_{365}	α_{546}
60	+0,006	0,000
61	+0,028	+0,007
62	+0,107	+0,030
63	+0,196	+0,055
64	+0,246	+0,071
65	+0,229	+0,056
66	+0,203	+0,046
67	+0,163	+0,039
68	+0,108	+0,026
69	+0,062	+0,013
70	+0,020	+0,002
71	-0,006	-0,003
72	-0,022	-0,006
73	-0,033	-0,009
74	-0,040	-0,010
75	-0,044	-0,012
76	-0,046	-0,012
77	-0,047	-0,012
78	-0,047	-0,012
79	-0,046	-0,012
80	-0,044	-0,011
81	-0,043	-0,010
82	-0,040	-0,008
83	-0,037	-0,008
84	-0,036	-0,007
85	-0,035	-0,007
86	-0,033	-0,006
87	-0,030	-0,006
88	-0,029	-0,005
89	-0,027	-0,005

Les rotations ont été mesurées à pH 5-7

Déplacement de (R,S)-valine par glycine (0.1 M)

Résine: F 40-FC-1+2.5 chargée en Cu^{2+}



2.2.3. Déplacement de (R,S)-proline par l'ammoniaque

Colonne, résine et conditions: analogue à § 2.2.

On déplace pro successivement avec:

3000 ml	H ₂ O		
600 ml	NH ₃	0,2	N
500 ml	NH ₃	0,5	N
puis	NH ₃	2	N

Résultats:

Rotation spécifique de (S)-proline:

$$[\alpha]_{546}^{20} = -100 \pm 2^{\circ} \text{ (c=5 dans l'eau)}$$

(R,S)-proline engagé : 355 mg (3,1 mmol)

177,5 mg correspondent à 100%

(S)-proline enrichi : 106 mg

L'enrichissement total est de 60%.

La proportion de proline par rapport à la capacité totale est de 36%!

3. Méthode de mesure

Les mesures d'absorption dans l'UV ont été effectuées sur un spectrophotomètre à double faisceau UNICAM SP 800.

Dans les chromatographies et analyses frontales, les concentrations ont été déterminées soit par titrage soit par mesure de l'absorption dans l'UV. Dans ce cas, la concentration est déterminée à l'aide d'une courbe d'étalonnage.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un polarimètre PERKIN-ELMER 141. Précision absolue des mesures: 0,002° reproductibles à $\pm 0,001^{\circ}$.

IV. RESUME

Dans le présent travail nous avons synthétisé des résines échangeuses à base de polystyrène portant des groupes fonctionnels optiquement actifs pouvant agir comme ligands chélatants. Nous avons obtenu diverses résines en variant à la fois le type de polystyrène et la nature chimique des groupes fonctionnels. Sur la base d'essais préliminaires les résines portant des groupes s'apparentant à l'acide aspartique et l'acide diamino-1,2 propanemono-, di- et triacétate ont été étudiées plus en détail.

L'intérêt principal s'est porté sur la formation stéréosélective de complexes mixtes et labiles entre des résines avec les ions Cu^{2+} et Ni^{2+} comme centres de coordination et une série d'amines mono- et bidentées ainsi que des acides aminés. La différence de stabilité des complexes diastéréoisomères a été déterminée par analyse frontale. Finalement, nous avons essayé d'utiliser les résines décrites dans ce travail pour séparer des mélanges racémiques par chromatographie par élution et par déplacement. Lors de l'analyse frontale ainsi que de la chromatographie d'acides aminés et d'amines racémiques sur des résines (S)-diamino-1,2 propanemono-, di- et triacétate chargées en Cu^{2+} nous avons observé que:

- Pour les acides aminés engagés, alanine, leucine et proline excepté, l'isomère R est mieux retenu. Il en résulte un enrichissement de l'isomère S dans la zone frontale (analyse frontale) ou dans le front de la solution effluente (chromatographie par élution).
- Plus le volume occupé par le groupe lié à l'atome de carbone asymétrique est grand, plus la diastéréosélectivité est importante. La plus grande sélectivité a été observée pour les acides aminés dont le centre de chiralité porte un reste aromatique. Les observations faites par ANGELICI [35] sont analogues.

- Les enrichissements d'antipodes les plus élevés ont été obtenus avec le ligand tridenté (complexé avec Cu^{2+}). La possibilité pour un acide aminé de se coordonner à la fois par l'azote et par le groupe carboxylate semble jouer ici un rôle prépondérant. Le ligand quinquédenté ne se prête pas bien à la chromatographie d'acides aminés (faibles sélectivités). Par contre, des sélectivités plus importantes ont été mises en évidence avec ce type de résine pour les amines et diamines (par exemple 1-phényl-éthylamine et diamino-1,2 cyclohexane).
- Les complexes de cuivre sont suffisamment stables pour que le métal ne soit élué que faiblement et dans très peu de cas: presque totalement par les acides aminés histidine et acide aspartique et par les amines diamino-1,2 propane et diamino-1,2 cyclohexane, partiellement par proline. En remplaçant Cu^{2+} par Ni^{2+} on peut doubler partiellement diamino-1,2 cyclohexane et diamino-1,2 propane sans élution importante de Ni^{2+} . La sélectivité est sensiblement plus grande pour diamino-1,2 cyclohexane que pour diamino-1,2 propane. La coordination d'un seul groupe amino pourrait en être responsable. En effet, pour des raisons stériques, diamino-1,2 propane se coordonnerait préférentiellement par l'azote porteur du méthylène. Le centre de chiralité est, dans le cas de diamino-1,2 propane, séparé du métal par deux atomes, par un atome dans le cas de diamino-1,2 cyclohexane.

Abréviations et symboles

aa	: acide aminé
Me	: méthyl-
sar	: sarcosine
en	: éthylènediamine = diamino-1,2 éthane
pn	: propylènediamine = diamino-1,2 propane
dach	: trans-diamino-1,2 cyclohexane
dachpon	: perhydroquinoxalinone-3
ϕ	: styrène
(ϕ)	: polystyrène
pea	: l-phényléthylamine
but	: α-amino acide butyrique

VI. BIBLIOGRAPHIE

- [1] Y. IZUMI, *Angew. Chem.*, 83, 956 (1971)
- [2] J.H. DUNLOP, R.D. GILLARD et N.C. PAYNE,
J. Chem. Soc. A, 1469 (1967)
- [3] F.P. DWYER, T.E. McDERMOTT et A.M. SARGESON,
J. Amer. Chem. Soc., 85, 2913 (1963)
- [4] I. LIFSCHITZ, *Rec. Trav. Chim.*, 58, 785 (1939)
- [5] J.P. MATHIEU, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 6, 873 (1939)
- [6] C.T. LIU et B.E. DOUGLAS, *Inorg. Chem.*, 3, 1356 (1964)
- [7] R.D. GILLARD et P.M. HARRISON,
J. Chem. Soc. A, 1657 (1967)
- [8] F.P. DWYER, T.E. McDERMOTT et A.M. SARGESON,
J. Amer. Chem. Soc., 85, 661 (1963)
- [9] E.J. COREY et J.C. RAILLAR, Jr., *J. Amer. Chem. Soc.*,
81, 2620 (1959)
- [10] R.D. GILLARD et H.M. IRVING, *Chem. Reviews*, 65, 603 (1965)
- [11] S. LARSEN, K.J. WATSON, A.M. SARGESON et K.R. TURNBULL,
Chem. Comm., 847 (1968)
- [12] D.A. BUCKINGHAM, J. DEKKERS, A.M. SARGESON et M. WEIN,
Inorg. Chem., 12, 2019 (1973)
- [13] D.A. BUCKINGHAM, S.F. MASON, A.M. SARGESON et K.R. TURNBULL,
Inorg. Chem., 5, 1649 (1966)
- [14] J.F. BLOUNT et H.C. FREEMAN, *Chem. Comm.*, 324 (1967)
- [15] A.M. SARGESON: *Transition Metal Chemistry* (R.L. CARLIN,
éd.) vol 3, MARCEL DEKKER, Inc. New York 1966
- [16] Y. KOYIOMA et M. SHIBATA, *Inorg. Chem.*, 10, 2382 (1971)
- [17] K. KAWASAKI et M. SHIBATA, *Bull. Chem. Soc. Jap.*,
45, 3100 (1972)
- [18] Y. KOYIOMA et M. SHIBATA, *Inorg. Chem.*, 9, 238 (1970)
- [19] R.H. LEWIS et M. ALEXANDER,
Inorg. Chim. Acta, 5, 86 (1971)
- [20] F.P. DWYER et F.L. GARVAN, *J. Amer. Chem. Soc.*, 83, 2610
J. Amer. Chem. Soc., 83, 2610 (1961)

- [21] C.W.BECKETT, K.S.PITZER et R.SPITZER,
J.Amer.Chem.Soc., 69, 2488 (1947)
- [22] G.R.BRUBAKER et D.P.SCHAEFER,
Coord.Chem.Rev., 7, 161 (1971)
- [23] R.D.GILLARD, H.M.IRVING, R.M.PARKINS, N.C.PAYNE et
L.D.PETTIT, J.Chem.Soc. A, 1159 (1966)
- [24] R.D.GILLARD, H.M.IRVING, R.M.PARKINS et L.D.PETTIT,
Chem.Comm. 81 (1965)
- [25] V.SIMEON et O.A.WEBER, Croat.Chem.Acta, 38, 161 (1966)
- [26] N.C.Li, E.DOODY et J.M.WHITE,
J.Amer.Chem.Soc., 80, 5901 (1958)
- [27] P.J.MORRIS et R.B.MARTIN,
J.Inorg.Nucl.Chem., 32, 2891 (1970)
- [28] J.H.RITSMA, J.C.VAN DE GRAMPPEL et F.JELLINEK,
Rec.Trav.Chim., 88, 411 (1969)
- [29] C.C.McDONALD et W.D.PHILLIPS,
J.Amer.Chem.Soc., 85, 3736 (1963)
- [30] D.S.BARNES et L.D.PETTIT, Chem.Comm., 1000 (1970)
- [31] B.E.LEACH et R.J.ANGELICI,
J.Amer.Chem.Soc. 91, 6296 (1969)
- [32] R.NAKON, P.R.RECHANI et R.J.ANGELICI,
Inorg.Chem. 12, 2431 (1973)
- [33] F.HUMBEL, D.VONDERSCHMITT et K.BERNAUER,
Helv.Chim.Acta 53, 1983 (1970)
- [34] V.A.DAVANKOV et S.V.ROGOZHIN,
J.Chromatogr. 60, 280 (1971)
- [35] R.V.SNYDER, R.J.ANGELICI et R.B.MECK,
J.Amer.Chem.Soc., 94, 2660 (1972)
- [36] A.T.ADVANI, D.S.BARNES et L.D.PETTIT,
J.Chem.Soc. A, 2691 (1970)
- [37] K.BERNAUER, M.F.JEANNERET et D.VONDERSCHMITT,
Helv.Chim.Acta 54, 297 (1971)
- [38] V.A.DAVANKOV et P.R.MITCHELL,
J.Chem.Soc.Dalt.Trans., 10, 1012 (1972)

- [39] K.W.PEPPER, D.K.HALE et S.L.S.THOMAS, :
E.P. 767 821 (1957) ref. Chem.Eng.News 32, 1897 (1954)
- [40] L.WOLF et R.HERING, Chem.Techn. 10, 661 (1958)
- [41] E.BLASIUS et B.BROZIO, J.Chromatogr. 18, 572 (1965)
- [42] M.J.HATCH, Chem.Eng.News, 38, 104 (1960)
- [43] I.R.MORRIS, R.A.MOCK, C.A.MARSHALL et J.H.HOWE,
J.Amer.Chem.Soc., 81, 377 (1959)
- [44] R.B.MERRIFIELD, J.Amer.Chem.Soc., 85, 2149 (1963)
- [45] J.V.DUBSKY, B. 54, 2659 (1921)
- [46] G.STADNIKOFF, B. 40, 4350 (1907)
- [47] E.FISCHER, B. 34, 452 (1901)
- [48] E.OTT, B. 68, 1654 (1935)
- [49] S.R.ASPINALL, J.Amer.Chem.Soc., 62, 1202 (1940)
- [50] F.P.DWYER, F.L.GARVAN et A.SHULMAN,
J.Amer.Chem.Soc., 81, 292 (1959)
- [51] J.C.BAILLAR, H.B.JONASSEN et A.D.GOTT,
J.Amer.Chem.Soc., 74, 3131 (1952)
- [52] P.E.REINHOLD et K.PEARSON, Inorg.Chem., 9, 2326 (1970)
- [53] K.W.PEPPER, H.M.PAISLEY et M.A.YOUNG,
J.Chem. 4097 (1953)
- [54] J.A.NEAL et N.J.ROSE, Inorg.Chem., 7 2405 (1968)
- [55] A.J.HILL et S.R.ASPINALL,
J.Amer.Chem.Soc., 61, 822 (1939)
- [56] L.FIESER et M.FIESER, Reag.Org.Synth., 297 (1967)
John Wiley and Sons, Inc.
- [57] D.D.PERRIN, W.L.F.ARMAREGO et D.R.PERRIN,
Purification of laboratory chemicals,
Pergamon Press p. 143 (1966)
- [58] R.HERING "Chelatbildende Ionenaustauscher",
Akademie-Verlag, Berlin p. 38 (1967)
- [59] J.HAWKINS, Absolute configuration of metal complexes,
Interscience, J.Wiley, p. 318 (1971)
- [60] H.C.FREEMAN, Adv. Protein Chem., 22, 257 (1967)
- [61] J.H.RITZMA, G.A.WIEGERS et F.JEILINEK,
Rec.Trav.Chim., 84, 1577 (1967)

